

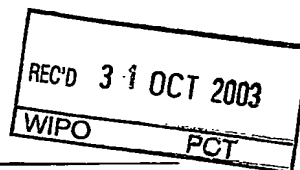
10 / 522 497

26 JAN 2005

R E P U B L I Q U E F R A N C A I S E



PCT/R 03 / 0 2 3 5 4



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 30 JUIL. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ
PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

1er dépôt

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*02

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 17 / 010801

REMISE DES PIÈCES DATE 26 JUL 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0209519 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 26 JUL 2002		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE Cabinet REGIMBEAU 20, rue de Chazelles 75847 PARIS CEDEX 17 FRANCE	
Vos références pour ce dossier (facultatif) 239943 D20473 CMG			
Confirmation d'un dépôt par télécopie		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N°	Date
ou demande de certificat d'utilité initiale		N°	Date
Transformation d'une demande de brevet européen		N°	Date
Demande de brevet initiale		N°	Date
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) NOUVELLES PYRAZOLO[5,4-f]-1,3,5-TRIAZINES SUBSTITUÉES ET LEURS ANALOGUES, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT, UTILISATION A TITRE DE MÉDICAMENT ET PROCÉDES POUR LEUR PRÉPARATION			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale		GREENPHARMA	
Prénoms			
Forme juridique		SOCIÉTÉ ANONYME PAR ACTIONS SIMPLIFIÉES	
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Domicile ou siège	Rue	Biopole Clermont Limagne, 63360 SAINT BEAUZIRE	
	Code postal et ville		
	Pays	FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)		N° de télécopie (facultatif)	
Adresse électronique (facultatif)			
<input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»			

Remplir impérativement la 2^{ème} page



1er dépôt

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ****REQUÊTE EN DÉLIVRANCE**
page 2/2**BR2**

REMISE DES PIÈCES DATE 26 JUIL 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0209519 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI
Vos références pour ce dossier : (facultatif) 239943 D20473 CMG		
6 MANDATAIRE (facultatif)		
Nom		
Prénom		
Cabinet ou Société		
Cabinet REGIMBEAU		
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
Adresse	Rue	20, rue de Chazelles
	Code postal et ville	75847 PARIS CEDEX 17
	Pays	FRANCE
N° de téléphone (facultatif) 01 44 29 35 00		
N° de télécopie (facultatif) 01 44 29 35 99		
Adresse électronique (facultatif) info@regimbeau.fr		
7 INVENTEUR(S)		
Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques		
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		
<input type="checkbox"/> Oui		
<input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)		
8 RAPPORT DE RECHERCHE		
Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)		
Établissement immédiat ou établissement différé		
<input checked="" type="checkbox"/> Établissement immédiat		
<input type="checkbox"/> Établissement différé		
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		
Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt		
<input type="checkbox"/> Oui		
<input type="checkbox"/> Non		
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		
Uniquement pour les personnes physiques		
<input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition)		
<input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG 11111		
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI
Martin 321169		C. MARTIN

5 L'invention a pour objet de nouveaux dérivés capables notamment d'augmenter la synthèse et/ou la libération de facteurs neurotrophiques donc aptes à être utilisés à titre de médicament humain ou vétérinaire, leurs procédés de préparation ainsi que les intermédiaires nécessaires à la synthèse.

Dans les conditions physiologiques, les neurites (dendrites et axones)
10 permettent aux neurones d'effectuer un grand nombre de connections avec des neurones voisins. Ces neurones au travers des synapses, peuvent transmettre des messages par l'intermédiaire de messagers ou de neurotransmetteurs tels que les catécholamines, des aminoacides ou des peptides. Lorsque ces connections entre neurones se réduisent, suite à une mort cellulaire ou à une dégénérescence due à
15 l'âge, à des maladies, des désordres ou des traumatismes, les capacités mentales du sujet peuvent gravement être altérées.

Le monoxyde de carbone qui est notamment produit par une enzyme, la hème oxygénase II, fonctionne comme un neurotransmetteur et est capable d'induire, après diffusion dans une cellule, la production d'un second messenger cellulaire : le
20 guanosine monophosphate cyclique (GMPc). Cette induction de GMPc est réalisée par l'intermédiaire d'une guanylate cyclase dépendante du monoxyde de carbone. Par ailleurs, le GMPc, tout comme l'AMPc, est dégradé par une famille d'enzymes, les phosphodiésterases (PDE), divisée en au moins 11 groupes. Les inhibiteurs de PDE, en ralentissant la dégradation du GMPc, augmentent ou maintiennent le taux de
25 GMPc dans les cellules et en prolongent ses effets biologiques.

Il est établi que l'augmentation des taux intracellulaires de GMPc entraîne une modification de nombreuses activités cellulaires, et notamment de la synthèse et de la libération de plusieurs facteurs neurotrophiques endogènes (neurotrophine et pléiotrophine) ainsi que d'autres facteurs neuronaux qui peuvent induire, favoriser ou
30 modifier une grande variété de fonctions cellulaires notamment la croissance et la communication cellulaire.

Les facteurs neurotrophiques sont des molécules qui exercent une très grande variété d'effets biologiques et stimulent le développement et la différenciation des neurones, le maintien de l'intégrité cellulaire et qui sont nécessaires à la survie et au développement des neurones. Plus particulièrement, les facteurs neurotrophiques permettent de prévenir la mort neuronale et de stimuler la croissance des neurites ainsi que de diminuer les potentiels de membrane, rendant le neurone plus réceptif aux signaux cellulaires. Les facteurs de croissance peuvent également changer la potentialisation à long terme des neurones induisant une augmentation de la plasticité neuronale et permettant d'augmenter les facultés cognitives et mentales.

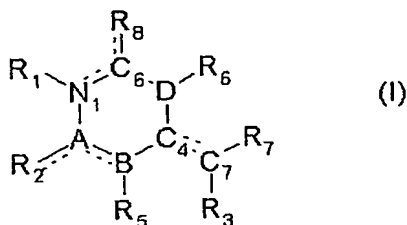
Dans certains états ou certaines maladies centrales ou périphériques, les fonctions neuronales sont altérées. Parmi ces états ou maladies résultant le plus souvent d'une mort neuronale excessive, on peut notamment citer à titre non limitatif : la vieillesse, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose amyotrophique latérale, les scléroses multiples, la maladie de Huntington, les accidents vasculaires cérébraux, les neuropathies périphériques, les rétinopathies (notamment la rétinite pigmentaire), les traumatismes (accidents au niveau de la colonne vertébrale, compression du nerf optique suite à un glaucome, ...) ou encore les troubles neuronaux causés par l'action de produits chimiques, ainsi que les troubles associés à ces états ou maladies qui peuvent être des troubles secondaires à la pathologie primaire. Dans de nombreux cas cités, c'est le plus souvent la mort progressive de motoneurones qui sera à l'origine des troubles observés et les traitements conventionnels font appel à l'administration d'agents anti-inflammatoires pour éviter la survenue de troubles secondaires.

L'un des moyens de prévenir de telles altérations et/ou de rétablir une fonction neuronale endommagée est de régénérer des neurites entre les différentes cellules nerveuses, par exemple, en augmentant les concentrations locales d'un ou de plusieurs facteurs de croissance. Les traitements faisant appel à de petites molécules capables d'augmenter la synthèse et/ou la sécrétion de facteurs de croissance et qui agissent préférentiellement par voie orale ou injectable seront préférés à ceux utilisant des facteurs de croissances naturels qui sont des molécules de grande taille, inactives par voie orale et incapables de pénétrer le système nerveux central. Ces

petites molécules en induisant la sécrétion et/ou la synthèse de facteurs de croissance sont également capables de changer la potentialisation à long terme des neurones, induisant notamment au niveau de l'hippocampe, une augmentation de la plasticité neuronale, ce qui aura pour conséquence d'augmenter les facultés cognitives et mentales.

La demanderesse a maintenant mis en évidence que les composés selon l'invention sont capables d'augmenter la synthèse et/ou la libération d'un ou de plusieurs facteurs neurotrophiques endogènes.

L'invention a en conséquence pour objet des composés répondant la formule générale (I)



dans laquelle:

A représente C ou N,

B et D identiques ou différents sont choisis parmi N ou C, sous réserve que A et B ne

représentent pas simultanément un atome d'azote,

R₁ représente

- soit un atome d'hydrogène,
- soit un groupe (C₁-C₁₂)alkyle, (C₃-C₆)cycloalkyle, (C₆-C₁₈)aryle, (C₆-C₁₈)aryl(C₁-C₄)alkyle, ou (C₁-C₁₂)alkyl(C₆-C₁₈)aryle,
- soit un hétérocycle en (C₅-C₁₈), aromatique ou non, comportant de 1 à 3 hétéroatomes,
- soit un groupe NR'R'' ou NHCOR'', R' et R'', indépendamment l'un de l'autre, étant choisis parmi l'atome d'hydrogène et les groupes (C₁-C₆) alkyle, (C₃-C₆)cycloalkyle, (C₆-C₁₂)aryle, et les hétérocycles en (C₅-C₁₂), aromatiques ou non, comportant de 1 à 3 hétéroatomes;

R₂ et R₃ identiques ou différents représentent chacun

- soit un atome d'hydrogène,

- soit un atome d'halogène,
- soit un groupe nitro, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkylCOOH, (C₁-C₆)alkylCOONa, trifluoro(C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₆)cycloalkyle, acyle, (C₂-C₆)alcényle, (C₂-C₆)alcynyle, (C₆-C₁₈)aryle, (C₆-C₁₈)arylCOOH, (C₆-C₁₈)arylCOONa, (C₆-C₁₈)aryle(C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₆)alkyle(C₆-C₁₈)aryle, (C₅-C₁₈) hétéroaryle comportant de 1 à 3 hétéroatomes, CH(OH)(C₆-C₁₈)aryle, CO(C₆-C₁₈)-aryle, (CH₂)_nCONH-(CH₂)_m-(C₆-C₁₈)aryle, (CH₂)_nSO₂NH-(CH₂)_m-(C₆-C₁₈)aryle, (CH₂)_nCONH-CH(COOH)-(CH₂)_p-(C₆-C₁₈)aryle avec n = 1 à 4, m = 0 à 3 et p = 0 à 2,
- soit un groupe OR_x, SR_x ou NR_xR_y dans lequel (i) R_x et R_y, indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les groupes (C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₆)cycloalkyle, (C₆-C₁₈)aryle, (C₆-C₁₈)aryle(C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₁₂)alkyle(C₆-C₁₈)aryle, (C₃-C₆)cycloalkyle(C₆-C₁₂)aryle, (C₅-C₁₂) hétéroaryle comportant 1 à 3 hétéroatomes, NR'R'' et NHCOR'R'', R' et R'', indépendamment l'un de l'autre, étant choisis parmi l'atome d'hydrogène et les groupes (C₁-C₆) alkyle, (C₃-C₆) cycloalkyle, (C₆-C₁₂)aryle, et les hétérocycles en (C₅-C₁₂), aromatiques ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes ou (ii) R_x et R_y forment ensemble une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée ayant de 2 à 6 atomes de carbone, comportant éventuellement une ou plusieurs doubles liaisons et/ou éventuellement interrompues par un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote,

R₅ représente

- soit un atome d'hydrogène,
- soit un groupe (C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₆)cycloalkyle (C₆-C₁₂)aryle, (C₅-C₁₂)hétéroaryle comportant 1 à 3 hétéroatomes,

R₆ et R₇ forment ensemble avec les atomes qui les portent un cycle à 5 ou 6 chaînons qui peut contenir un autre hétéroatome choisi dans le groupe constitué par N, O et S, et dans laquelle

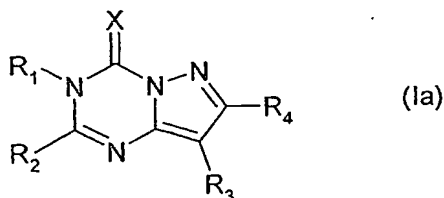
- si la liaison entre N₁ et C₆ est une liaison simple, alors la liaison entre C₆ et R₈ est une double liaison et R₈ = X, où X représente soit un atome d'oxygène ou de soufre, soit un groupe NR_x dans lequel R_x est tel que défini ci-dessus,

- si la liaison entre N_1 et C_6 est une double liaison, alors la liaison entre C_6 et R_8 est une liaison simple et $R_8 = Y$ où Y représente soit un atome d'halogène, soit un groupe (C_1-C_6) alkyle, (C_2-C_6) alcényle, (C_2-C_6) alcynyle, phényle, OR_x , SR_x ou NR_xR_y dans lequel R_x et R_y sont tels que définis ci-dessus et R_1 n'est pas présent,
- 5 si la liaison entre A et B est une liaison simple, alors la liaison entre A et R_2 est une double liaison et $R_2=X$ où X est tel que défini ci-dessus, et
- si la liaison entre A et B est une double liaison, alors la liaison entre A et R_2 est une liaison simple, R_2 est tel que défini précédemment et R_5 n'est pas présent,
- si la liaison entre C_4 et D est une liaison simple, alors la liaison entre C_4 et C_7 est une
- 10 double liaison,
- si la liaison entre C_4 et D est une double liaison, alors la liaison entre C_4 et C_7 est une liaison simple, et D est un atome de carbone, ou bien D est un atome d'azote et R_6 n'est pas présent,
- leurs formes tautomères, leurs prodrogues, leurs bioprécurseurs et leurs sels
- 15 d'addition basiques ou acides pharmaceutiquement acceptables.

Avantageusement les composés répondent à la formule (I) dans laquelle A est un atome de carbone, et B et D des atomes d'azote, l'hétérocycle à 6 maillons ainsi formé étant une triazine ou dans laquelle A représente un atome d'azote et B et C des atomes de carbone, l'hétérocycle à 6 maillons ainsi formé étant une pyridazine.

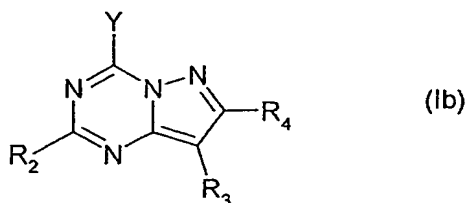
- 20 Si A et D représentent des atomes de carbone et que B est un atome d'azote, alors l'hétérocycle à 6 maillons est une pyrimidine, par exemple un dérivé d'uracile ou de cytosine.

De manière très avantageuse, les composés selon l'invention répondent plus particulièrement à la formule (Ia)



25

ou à la formule (Ib)



dans lesquelles:

R_1 , R_2 , R_3 , X et Y sont tels que définis précédemment, et

- R_4 représente un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_{12}) alkyle, (C_3-C_6) cycloalkyle, (C_6-C_{18}) aryle, (C_6-C_{18}) aryl (C_1-C_4) alkyle, (C_1-C_{12}) alkyl (C_6-C_{18}) aryle, un hétérocycle en (C_5-C_{18}) , aromatique ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes, un groupe $NR'R''$ ou $NHCOR'R''$, R' et R'' , indépendamment l'un de l'autre, étant choisis parmi l'atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_6) alkyle, (C_3-C_6) cycloalkyle, (C_6-C_{12}) aryle, et un hétérocycle en (C_5-C_{12}) , aromatique ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes,
- 10 lesdites formules (Ia) et (Ib) pouvant être entre elles des formes tautomères selon la définition de R_1 , de X et de Y.

Dans un mode particulièrement avantageux de réalisation de l'invention,

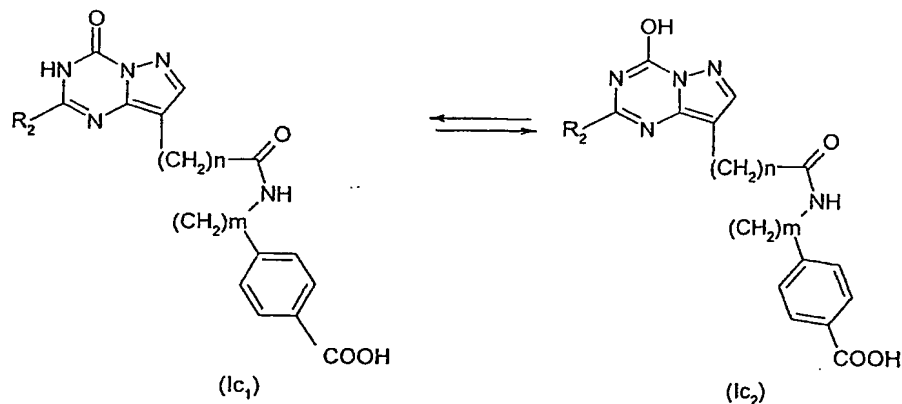
- R_1 représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C_1-C_{12}) alkyle,
- R_2 représente soit un atome d'hydrogène ou de soufre, soit un groupe (C_1-C_6) alkyle,
- 15 soit un groupe trifluoro (C_1-C_6) alkyle, soit un groupe amino, soit un groupe SR_x où R_x est tel que défini précédemment,
- R_3 représente soit un atome d'hydrogène, soit un atome d'halogène, soit un groupe nitro, (C_1-C_6) alkyle, trifluoro (C_1-C_6) alkyle, acyle, (C_2-C_6) alcényle, (C_2-C_6) alcynyle, (C_6-C_{18}) aryle, $(CH_2)_nCONH-(CH_2)_m$ aryle, $(CH_2)_nSO_2NH-(CH_2)_m$ aryle,
- 20 $(CH_2)_nCONH-CH(COOH)-(CH_2)_p$ aryle avec $n = 1$ à 4, $m = 0$ à 3 et $p = 0$ à 2, $NR'R''$ et $NHCOR'R''$, R' et R'' , indépendamment l'un de l'autre, étant choisis parmi l'atome d'hydrogène et les groupes (C_1-C_6) alkyle, (C_3-C_6) cycloalkyle, (C_6-C_{12}) aryle, et les hétérocycles en (C_5-C_{12}) , aromatiques ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes,
- 25 R_4 et R_5 représentent chacun un atome d'hydrogène,
- X représente un atome d'oxygène ou de soufre, et

Y représente soit un atome d'halogène, soit un groupe (C_1-C_6) alkyle, (C_2-C_6) alcynyle, phényle, OR_x , SR_x ou NR_xR_y dans lequel R_x et R_y sont tels que définis ci-dessus.

De manière encore plus avantageuse,

- 5 R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle,
 R_2 représente un atome d'hydrogène ou de soufre, un groupe méthyle, propyle, trifluorométhyle, amino ou thiométhyle,
 R_3 représente un atome d'iode, un groupe amino, nitro, acylamino, benzyle, $-CH_2CH_2COOH$, CH_2CH_2COONa , C_6H_4COOH , C_6H_4COONa , $C_6H_4COOC_2H_5$,
 10 benzoate d'éthyle, benzoate de sodium $CH_2=CHCOOC_2H_5$, propyn-1-yle, $(CH_2)_2CONH-C_6H_4COONa$, $(CH_2)CONH-(CH_2)_2$ -indole, $(CH_2)_2CONH-CH(COOH)(CH_2)$ indole, $(CH_2)CONH-(CH_2)_2C_6H_4OH$ ou $(CH_2)_2CONH-CH_2C_6H_4OH$,
 X représente un atome d'oxygène et
 15 Y représente un atome de brome ou de chlore ou un groupe OH, SH, *N*-méthyl-*N*-phénylamino ($NPhCH_3$), *N*-méthyl-*N*-(4-acylaminophényl)amino ou triazole.

Dans un mode particulièrement avantageux de réalisation de l'invention, celle-ci a pour objet les composés répondant aux formules (Ic₁) et (Ic₂)



- 20 dans lesquelles $n = 1$ à 4, et $m = 0$ à 2,
 ainsi que leurs prodrogues, leurs bioprécurseurs et leurs sels d'addition basique ou acide pharmaceutiquement acceptables.

De manière encore plus avantageuse, dans les composés de formule (Ic₁) et Ic₂), R₂ représente un atome d'hydrogène, n = 2 et m = 0.

De manière très avantageuse, les composés sont choisis dans le groupe constitué par les composés suivants:

- 5 4-[(Hydroxy)[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)méthyl]benzoate de méthyle (Ib1)
- 8-(1-Hydroxypropyl)-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib2)
- 8-[(Hydroxy)(phényl)méthyl]-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo [1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib3)
- 10 8-Benzyl-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib4)
- 3-[4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]acrylate d'éthyle (Ib5)
- 3-[4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionate d'éthyle (Ib6)
- 15 Acide 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionique (Ib7)
- 4-[[1-Oxo-3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propyl]amino]benzoate de méthyle (Ib8)
- 20 8-Benzoyl-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib9)
- 2-Méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine-6-carboxylate d'éthyle (Ib10)
- 2-Méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-8-phénylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib11)
- 25 2-Méthyl-4-(*N*-méthylamino)-8-(prop-1-ynyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib12)
- 2-Méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-8-(β-*D*-glycéro-pentofuran-3'-ulos-1'-yl)pyrazolo [1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib13)
- 2-Méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib14)
- 30 2-Méthyl-4-[4-(*N,N*-diméthylaminophényl)]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib15)
- 8-Benzyl-2-méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one (Ia1).

- Acide 3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propionique (Ia2)
 3-[4-Oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]acrylate d'éthyle Ia3 (Ia3)
 4-[(Hydroxy)[4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]méthyl]benzoate de sodium (Ia4)
 5 4-[[1-(Oxo)-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propyl]amino]benzoate de sodium (Ia5)
 8-Benzoyl-2-méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one (Ia6)
 4-[2-(4-Oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)éthylsulfonylamino]benzoate de sodium.
 10 4-[1-Oxo-3-(2-amino-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propylamino]benzoate de sodium.
 4-[1-Oxo-3-(2-*n*-propyl-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propylamino]benzoate de sodium.
 4-[1-Oxo-3-(2-trifluorométhyl-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propylamino]
 15 benzoate de sodium.
N-[2-(Indol-3-yl)éthyl]-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propanamide.
N-[2-(Indol-3-yl)éthyl]-3-(2-amino-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propanamide.
N-[1-(Carboxyl)-2-(indol-3-yl)éthyl]-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propanamide.
 20 *N*-[2-(4-Hydroxyphényl)éthyl]-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propanamide.
N-[2-(4-Hydroxyphényl)éthyl]-3-(2-amino-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propanamide.
 25 *N*-[2-(4-Hydroxyphényl)éthyl]-3-(2-trifluorométhyl-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propanamide.
N-[1-(Carboxyl)-2-(4-hydroxyphényl)éthyl]-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propanamide.

30 Les composés de l'invention peuvent être sous forme de sels, notamment de sels d'addition basique ou acide, préférentiellement compatibles avec un usage pharmaceutique. Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer, à

titre non limitatif, les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, méthane ou éthanesulfonique, camphorique, etc. Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à
5 titre non limitatif, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la *tert*-butylamine, etc.

Selon l'invention, le terme "alkyle" désigne un radical hydrocarboné linéaire ou ramifié ayant avantageusement de 1 à 6 atomes de carbone, tels que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *tert*-butyle, pentyle, néopentyle, n-
10 hexyle. Les groupes en C₁-C₄ sont préférés. Les groupes alkyles peuvent être substitués par un groupe aryle tel que défini ci-après, auquel cas on parle de groupe arylalkyle. Des exemples de groupes arylalkyles sont notamment benzyle et phénéthyle.

Le terme « cycloalkyle » désigne un système hydrocarboné cyclique, pouvant
15 comprendre avantageusement de 3 à 6 atomes de carbone et être mono- ou polycyclique. On peut citer notamment les groupes cyclopropyle et cyclohexyle.

Les groupes « alcényles » sont des radicaux hydrocarbonés linéaires ou ramifiés comportant une ou plusieurs double-liaisons. Ils comportent
20 avantageusement de 2 à 6 atomes de carbone et, préférentiellement, une ou deux double-liaisons. Les groupes alcényles peuvent être substitués par un groupe aryle tel que défini ci-après, auquel cas on parle de groupe arylalcényle.

Les groupes « alcynyles » sont des radicaux hydrocarbonés linéaires ou ramifiés comportant une ou plusieurs triple-liaisons. Ils comportent avantageusement
25 de 2 à 6 atomes de carbone et, préférentiellement, une ou deux triples-liaisons. Les groupes alcynyles peuvent être substitués par un groupe aryle tel que défini ci-après, auquel cas on parle de groupe arylalcynyle.

Les groupes « alcoxy » correspondent aux groupes alkyles et cycloalkyles définis ci-dessus reliés au noyau par l'intermédiaire d'une liaison -O- (éther). On
préfère tout particulièrement les groupes méthoxy ou éthoxy.

30 Les groupes « acyles » correspondent aux groupes alkyles, cycloalkyles et aryles définis ci-dessus reliés au noyau par l'intermédiaire d'une liaison -CO. Comme

exemple de groupes acyles, on peut notamment citer les groupes acétyle, propionyle, cyclohexylcarbonyle et benzoyle.

Les groupes « aryles » sont des systèmes hydrocarbonés aromatiques mono-, bi- ou tri-cycliques, préférentiellement des systèmes hydrocarbonés aromatiques monocycliques ou bi-cycliques ayant de 6 à 18 atomes de carbone, encore plus
5 préférentiellement 6 atomes de carbone. On peut citer par exemple les groupes phényle, naphtyle et bi-phényle.

Les groupes « hétéroaryles » désignent des systèmes hydrocarbonés aromatiques tels que définis ci-dessus comprenant un ou plusieurs hétéroatomes cycliques. Il s'agit préférentiellement de systèmes hydrocarbonés aromatiques cycliques comportant de 5 à 18 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes cycliques, notamment de 1 à 4 hétéroatomes cycliques choisis parmi N, O ou S. Parmi les groupes hétéroaryles préférés, on peut citer notamment les groupes
10 benzothiényne, benzofuryne, pyrrolidinyle, morpholino, thiazolyle, thiényne, furyne, pyranyle, pyrrolyle, 2H-pyrrolyle, imidazolyle, benzimidazolyle, pyrazolyle, isothiazolyle, isoxazolyle et indolyle.

Les groupes aryles et hétéroaryles peuvent être substitués par un groupe alkyle, alcényne ou alcynyle tels que définis ci-dessus. Dans le cas, d'un aryle ou d'un hétéroaryle substitué par un groupe alkyle on parle de groupe alkylaryle. Des
20 exemples de groupe alkylaryle sont notamment tolyle, méthylyle et xilyle. Dans le cas d'un aryle ou d'un hétéroaryle substitué par un groupe alcényne on parle de groupe alcénylaryle. Des exemples de groupe alcénylaryle sont notamment le groupe cinnamyle. Dans le cas d'un aryle ou d'un hétéroaryle substitué par un groupe alkynyle on parle de groupe alcynylaryle.

25 Par « halogène », on entend un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

Par « hétéroatome » on entend un atome choisi parmi O, N et S.

Les composés selon l'invention sont capables notamment d'augmenter la synthèse et/ou la libération de facteurs neurotrophiques

Parmi les facteurs de croissance induits par l'administration de ces nouveaux
30 dérivés, on peut notamment citer à titre non limitatif : le NGF (nerve growth factor), le NT-3, le BDNF (brain-derived neurotrophique factor), le facteur neurotrophique

ciliaire (CNTF), le bFGF (basic fibroblast growth factor), la neurotrophin-3, la protéine S-100 bêta (Rathbone, M.P. *et al.* Prog. Neurobiol. (1999), 59, 663-690), ainsi que d'autres facteurs neurotrophiques impliqués dans la survie et dans la régénération de neurones sensitifs ou moteurs. Cette augmentation de la synthèse
5 et/ou de la libération de facteur(s) neurotrophique(s) est la conséquence d'une modulation de la guanylate cyclase dépendante du monoxyde de carbone et/ou de l'inhibition d'une phosphodiesterase. Dans les deux cas, une augmentation des taux intracellulaires de GMPc sera observée.

Les composés selon l'invention peuvent agir sur l'une ou l'autre enzyme
10 (guanylate cyclase ou phosphodiesterase) ou combiner une action simultanée sur ces deux cibles. Dans ce dernier cas, une action synergique sera obtenue et se traduira par une forte augmentation intracellulaire de GMPc. Pour certains états ou certaines pathologies, un inhibiteur mixte de phosphodiesterase, c'est-à-dire un inhibiteur agissant à la fois sur au moins deux familles différentes de phosphodiesterase sera
15 préféré. Par exemple, un inhibiteur de phosphodiesterase de type 4 (PDE4) permettra de traiter la composante inflammatoire relative aux états ou pathologies ciblés. Cet effet anti-inflammatoire est notamment la conséquence d'une forte diminution dose dépendante de la production de facteur nécrosant des tumeurs de type alpha (TNF- α) par les cellules pro-inflammatoires. Par ailleurs, un inhibiteur de PDE4 permettra
20 également de traiter la dépression, la démence ou encore l'anxiété. Les nouveaux inhibiteurs de PDE4 sont avantageusement dépourvus d'effet émétique.

Certains composés de l'invention sont avantageusement doués d'effets anti-inflammatoires, de propriétés immunomodulatrices, neurologiques, antimicrobiens, antiviraux ou encore d'effets cardiovasculaires. Ces propriétés associées à l'activité
25 principale peuvent être dues à un pharmacophore différent de celui permettant d'engendrer la propriété principale. L'association de ces deux propriétés au sein d'une même molécule est particulièrement avantageuse pour le traitement des maladies d'Alzheimer et de Parkinson, du Sida, du diabète, ainsi que des troubles de la mémoire, notamment ceux liés à la sénescence. Dans certains cas, une propriété
30 inhibitrice de PDE; des kinases dépendantes des cyclines, de la

monoaminooxygénase ou du transporteur 'multidroque' permettra d'obtenir ces propriétés associées.

Les composés selon l'invention sont en outre avantageusement doués d'un excellent tropisme central et avantageusement dénué d'effet hyperalgique et pro-inflammatoire.

L'invention concerne également les procédés de préparation des composés de formule (I).

Les composés de l'invention peuvent être préparés à partir de produits du commerce, en mettant en œuvre une combinaison de réactions chimiques connues de l'homme du métier.

A cet égard, selon un premier procédé, les composés de formule générale (Ib) selon l'invention dans lesquels Y est différent de chlore et de brome peuvent être obtenus à partir d'un composé de formule (Ib) dans laquelle Y est un atome de chlore ou de brome en mettant en œuvre les méthodes suivantes :

1. lorsque Y dans la formule du produit final (Ib) est un groupe NR_xR_y , par réaction avec une amine de formule HNR_xR_y , dans un solvant organique à température ambiante. Comme solvant, on peut citer en particulier le dichlorométhane ou le diméthylformamide.
2. lorsque Y dans la formule du produit final (Ib) est un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyle, par réaction avec un composé de formule YLi , dans un solvant anhydre à une température comprise entre -80 et -20 °C, de préférence aux alentours de -78°C . Comme solvant, on peut citer les éthers, notamment le tétrahydrofurane.
3. lorsque Y dans la formule du produit final (Ib) est un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alcyn-1-yle, par réaction avec un composé de formule YH , dans lequel Y est un acétylénique vrai, en présence d'iodure de cuivre, de chlorure de palladium, de triphényl phosphine et d'une base, par exemple la triéthylamine. Comme solvant, on peut utiliser notamment l'acétonitrile; la réaction est effectuée de préférence à température ambiante.
4. lorsque Y dans la formule du produit final (Ib) est un groupe $(\text{C}_6\text{-C}_{12})$ aryle, par réaction avec un composé aromatique, par exemple la *N,N*-diméthylaniline à une température comprise entre 80 et 130 °C, de préférence aux environs de 120°C et en

tube scellé. Comme solvant, on préfère utiliser un solvant aprotique polaire, par exemple le chloroforme.

5. lorsque Y dans la formule du produit final (Ib) est un groupe OR_x , par réaction avec un alcool de formule HOR_x à température ambiante. Si R_x est égal à OH, l'alcool sera remplacé dans cette réaction par de l'eau ou un hydroxyde, par exemple l'hydroxyde de sodium.

6. lorsque Y dans la formule du produit final (Ib) est un groupe SR_x , par réaction avec un thiol de formule R_xSH . Comme solvant on peut citer notamment le tétrahydrofurane.

7. les composés où Y dans la formule du produit final (Ib) est un groupe SH peuvent être obtenus directement en traitant les composés où Y est un groupe OH par le réactif de Lawesson.

Les composés de formule générale (Ib) selon l'invention dans lesquels Y est différent de chlore peuvent également être obtenus à partir d'un composé de formule (Ib) dans laquelle Y est un groupement NR_xR_y particulier par exemple, un groupement *N*-méthyl-*N*-phénylamino, *N*-méthyl-*N*-(4-nitrophényl)amino, *N*-méthyl-*N*-(4-acylamino-phényl)amino ou triazole en mettant en œuvre les méthodes suivantes:

1. Lorsque Y dans la formule du produit final est un groupe NR_xR_y , par réaction avec une amine de formule HNR_xR_y , dans un solvant protique à une température comprise entre 10°C et 130°C, de préférence autour de 90°C dans un tube scellé. Comme solvant, on peut citer en particulier le méthanol ou l'éthanol.

2. lorsque Y dans la formule du produit final (Ib) est un groupement hydroxyle (OH), par réaction avec un hydroxyde, par exemple l'hydroxyde de sodium, dans un solvant protique à une température comprise entre -10 et 100 °C, de préférence aux alentours de 25°C. Comme solvant, on peut citer les alcools, ou les mélanges alcool-eau notamment l'éthanol ou le mélange éthanol-eau.

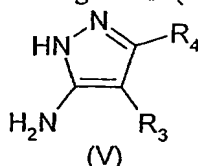
Les composés de formule générale (I) selon l'invention dans lequel R_1 représente un groupe (C_1-C_{12}) alkyle peuvent être préparés à partir des composés de formule générale (I) où R_1 est égal à H, par une réaction d'alkylation utilisant une base, et un agent alkylant. Comme base on peut notamment citer le carbonate de potassium et

l'hydruure de sodium. Les agents alkylants préférés sont les halogénures ou les époxydes. La présence d'un catalyseur de transfert de phase permet, selon les cas, d'améliorer les rendements de réaction.

Les composés de formule générale (I) dans laquelle $X = S$ selon l'invention
5 peuvent être obtenus à partir d'un composé de formule (I) dans laquelle $X = O$ par une réaction utilisant le réactif de Lawesson dans un solvant organique, par exemple le toluène.

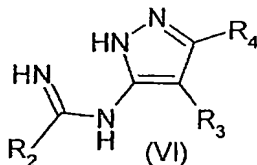
Les composés de formule générale (Ia) et (Ib) selon l'invention dans lesquelles $R_1 = H$ peuvent être préparés par un procédé comprenant les étapes suivantes:

10 a) réaction d'un composé de formule générale (V)



dans laquelle R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment;

avec un composé comprenant un groupe de formule $R_2C(GP)=NH$, dans laquelle R_2 est tel que défini précédemment et GP représente un groupement partant, par
15 exemple un atome d'halogène, un groupement (C_1-C_4) alcoxy ou un groupement thio (C_1-C_4) alcoxy, pour obtenir un composé de formule (VI)



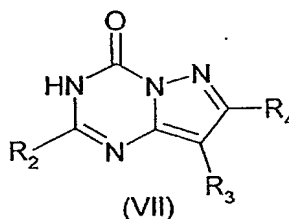
dans laquelle R_2 , R_3 , et R_4 sont tels que définis précédemment ;

b) réaction du composé de formule (VI) avec un diélectrophile, par exemple le
20 carbonate de diéthyle ou un orthoester, pour obtenir un composé de formule (Ia) ou (Ib) dans lesquelles R_2 , R_3 , R_4 , X et Y sont tels que définis précédemment et R_1 est égal à H.

Le composé comprenant un groupe de formule $R_2C(GP)=NH$ de l'étape a) est de préférence un imidate de formule $R_2(OMe)=NH.HCl$, dans lequel R_2 est tel que

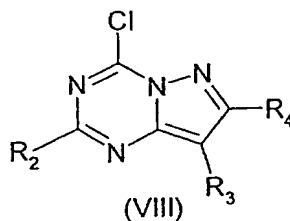
défini précédemment. La réaction est avantageusement effectuée en présence d'une base, par exemple l'acétate de sodium, dans un solvant inerte à température ambiante. On peut citer comme solvant l'acétonitrile. En fin de réaction, le produit est obtenu dans ce cas sous forme d'acétate.

- 5 L'étape b) est effectuée avantageusement en présence d'une base, par exemple l'éthanolate de sodium, à une température comprise entre 20 et 150 °C de préférence aux alentours de 100°C, lorsque le diélectrophile utilisé est le carbonate d'éthyle, pendant une durée comprise entre 3 et 48 heures, de préférence autour de 24 heures. Dans ce cas, un composé de formule générale (VII) est obtenu, dans
10 laquelle R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment.



- Selon une autre variante de l'invention, les composés de formule générale (Ib) selon l'invention peuvent être obtenus à partir d'un composé de formule (VII), dans laquelle R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis ci-avant, en mettant en œuvre les
15 méthodes suivantes :

1. lorsque Y dans la formule du produit final est un groupe NR_xR_y , par réaction avec de l'oxychlorure de phosphore ($POCl_3$) et une amine tertiaire, par exemple la *N,N*-diméthylaniline dans un solvant aprotique à une température comprise entre 60°C et 140°C pour obtenir un composé de formule (VIII)

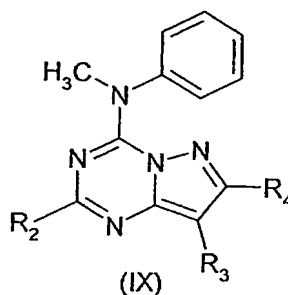


20

dans laquelle R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment. Ce composé (VIII) peut être isolé ou directement converti en un composé de formule générale (Ib) dans

laquelle Y est un groupe NR_xR_y , par réaction avec une amine de formule HNR_xR_y , à température ambiante.

2. lorsque Y dans la formule du produit final est un groupe NPhCH_3 , par réaction avec de l'oxychlorure de phosphore (POCl_3) et de la *N,N*-diméthylaniline dans un solvant aprotique à une température comprise entre 60°C et 140°C pour obtenir un composé de formule (IX)



dans laquelle R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment.

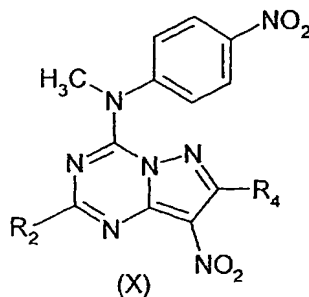
3. lorsque Y dans la formule du produit final (Ib) est un groupe SH , par réaction avec le réactif de Lawesson dans un solvant aprotique.

Selon une autre variante de l'invention, les composés de formule générale (Ib) selon l'invention peuvent être obtenus à partir d'un composé de formule (IX) en mettant en œuvre les méthodes suivantes :

1. lorsque Y dans la formule du produit final (Ib) est un groupe NR_xR_y , par réaction avec une amine de formule HNR_xR_y , dans un solvant protique, à une température comprise entre 20°C et 130°C , de préférence autour de 100°C . Comme solvant on peut citer l'éthanol.
2. lorsque Y dans la formule du produit final (Ib) est un groupe OH , par réaction avec un hydroxyde, par exemple l'hydroxyde de sodium, dans un solvant protique, à une température comprise entre 20°C et 130°C , de préférence autour de 100°C . Comme solvant on peut citer l'éthanol.
3. lorsque R_3 dans la formule du produit final (Ib) est un groupe acyle, par réaction d'un chlorure d'acide, de préférence en présence d'un acide de Lewis, à une température comprise entre 20°C et 80°C , de préférence autour de 60°C avec un composé de formule (IX) dans laquelle R_3 est un atome d'hydrogène. Cette réaction

est avantageusement conduite en l'absence de solvant. Parmi les acides de Lewis on peut notamment citer le chlorure d'étain (IV).

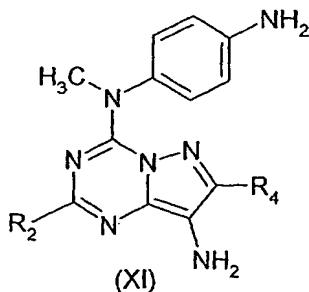
4. lorsque R_3 dans la formule du produit final (Ib) est un groupe nitro, par réaction de l'acide nitrique, de préférence dans un milieu protique. Dans ce cas un
5 produit de formule générale (X) est obtenu de manière majoritaire



dans laquelle R_2 et R_4 sont tels que définis précédemment.

- Selon une autre variante de l'invention, les composés de formule générale (Ib) selon l'invention peuvent être obtenus à partir d'un composé de formule (X) par un
10 procédé comprenant les étapes suivantes:

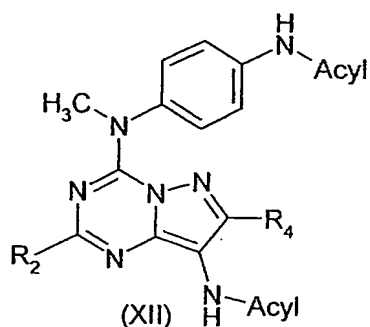
1. l'hydrogénation catalytique, par exemple en présence de palladium sur charbon. Un composé de formule générale (XI) est alors obtenu



dans laquelle R_2 et R_4 sont tels que définis précédemment.

- 15 2. l'acylation d'un composé de structure générale (XI) en utilisant un agent acylant, de formule générale Acyl-GP où GP a les mêmes significations que précédemment. Comme agent acylant on peut citer les chlorures d'acide. Cette réaction est avantageusement conduite dans un solvant organique en présence d'une base.

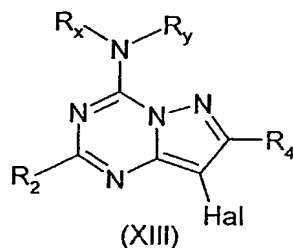
Comme base on peut citer la triéthylamine et comme solvant le dichlorométhane. Un composé de formule générale (XII) est alors obtenu



dans laquelle R_2 et R_4 sont tels que définis précédemment.

- 5 3. le composé de formule générale (XII) est transformé en composés de formule générale (Ib) selon l'invention par action d'un nucléophile de formule générale YH ou Y^- , dans laquelle Y est tel que défini précédemment. Y peut par exemple être une amine de type HNR_xR_y ou l'anion hydroxyde.

- 10 Selon une autre variante de l'invention, les composés de formule générale (Ib) selon l'invention peuvent être obtenus à partir d'un composé de formule (XIII)



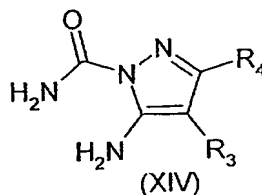
dans laquelle R_x , R_y , R_2 et R_4 sont tels que définis précédemment et Hal représente un atome d'halogène, de préférence un atome d'iode, en mettant en œuvre les méthodes suivantes :

- 15 1. une réaction de couplage au palladium en présence d'un acide boronique ou d'un alcène ou d'un alcyne ou de tout autre réactif classiquement utilisé dans ce type de réaction de couplage, à une température comprise entre 10 et 130°C.
2. par action d'une base forte, par exemple le *n*-butyllithium à une température comprise entre -20°C et -80°C, de préférence à -78°C. Un carbanion est alors
- 20 obtenu en position 8 de la pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine. Ce carbanion peut ensuite

être couplé avec différents agents électrophiles. Comme agents électrophiles les aldéhydes seront préférés.

Selon une autre variante de l'invention, les composés de formule générale (Ia) ou (Ib) où R_3 est un groupement acyle peuvent être obtenus selon l'invention à partir d'un composé de formule (Ia) ou (Ib) dans lesquelles R_3 est un atome d'hydrogène, par réaction d'un chlorure d'acide, de préférence en présence d'un acide de Lewis, à une température comprise entre 20°C et 80°C, de préférence autour de 60°C avec un composé de formule (IX) dans laquelle R_3 est un atome d'hydrogène. Cette réaction est avantageusement conduite en l'absence de solvant. Parmi les acides de Lewis on peut notamment citer le chlorure d'étain (IV).

Les composés de formule générale (VII) peuvent être préparés par réaction d'un composé de formule générale (XIV)



dans laquelle R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment, avec un composé comprenant un agent électrophile, par exemple un orthoester, à une température comprise entre 10 et 140°C, de préférence autour de 100°C.

L'invention a également pour objet une composition pharmaceutique comprenant au moins un composé de formule (I) et un véhicule ou un excipient acceptable sur le plan pharmaceutique.

L'invention a également pour objet l'utilisation d'au moins un composé de formule (I) pour la fabrication d'un médicament destiné à traiter ou à prévenir une maladie humaine ou animale pour laquelle une augmentation de la synthèse et/ou la libération de facteurs neurotrophiques est recherchée.

L'invention concerne plus particulièrement l'utilisation des composés de formule (I) pour la fabrication d'un médicament destiné à traiter ou à prévenir des pathologies impliquant une dégénérescence neuronale.

Ainsi les compositions pharmaceutiques contenant les composés selon l'invention, notamment les pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazines substituées peuvent être

utilisées dans le traitement de troubles neurodégénératifs ou neurologiques des systèmes central et périphérique, y compris les troubles cognitifs liés à l'âge, tels que la sénilité et la maladie d'Alzheimer, les lésions des nerfs, les neuropathies périphériques, y compris les neuropathies associées à l'administration de médicaments (oncolytiques...), le syndrome de Down, les accidents vasculaires cérébraux et les affections avec spasmes telles que l'épilepsie. Les composés selon l'invention sont particulièrement intéressants dans le traitement de pathologies ou d'états dans lesquels les fonctions neuronales centrales ou périphériques, sont altérées, et plus particulièrement dans des états ou maladies résultant d'une mort neuronale excessive comme les troubles neurodégénératifs ou neurologiques des systèmes centraux et périphériques de nature chronique ou aiguë. On peut notamment citer à titre non limitatif les troubles cognitifs et mentaux liés à l'âge (notamment la sénilité), la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose amyotrophique latérale, le syndrome de Down, les scléroses multiples, la maladie de Huntington's, les accidents vasculaires cérébraux, les neuropathies périphériques (y compris les neuropathies associées à la prise de médicaments ou au diabète), les rétinopathies (notamment la rétinite pigmentaire), les traumatismes (accidents au niveau de la colonne vertébrale, compression du nerf optique suite à un glaucome et de manière générale toute lésion de nerfs centraux ou périphériques...), ou encore les troubles neuronaux causés par l'action de produits chimiques, ainsi que les troubles associés à ces états ou maladies qui peuvent être des troubles secondaires à la pathologie primaire. Dans de nombreux cas cités, c'est le plus souvent la mort progressive de motoneurons et/ou neurones sensitifs qui seront à l'origine des troubles observés.

25 Ce traitement peut également être administré à titre préventif, à des patients risquant de développer ces mêmes maladies.

Certains composés de l'invention présentent des effets anti-inflammatoires, des propriétés immunomodulatrices, neurologiques, antimicrobiennes, antivirales ou encore des effets cardiovasculaires. L'association de ces deux propriétés au sein d'une même molécule est particulièrement avantageuse pour le traitement des

maladies d'Alzheimer et de Parkinson, du Sida, ainsi que des troubles de la mémoire, notamment ceux liés à la sénescence.

Les composés de l'invention sont également particulièrement intéressants pour le traitement de pathologies du système nerveux central, telles que plus
5 spécifiquement la dépression, la schizophrénie, le désordre bipolaire, les désordres de défaut d'attention, les affections avec spasmes telle que l'épilepsie la fibromyalgie, la démence des corps de Lewy (« Lewy body dementia »).

Au sens de l'invention, le terme traitement désigne aussi bien un traitement préventif que curatif, qui peut être utilisé seul ou en combinaison avec d'autres
10 agents ou traitements. En outre, il peut s'agir d'un traitement de troubles chroniques ou aigus.

Les composés ou compositions selon l'invention peuvent être administrés de différentes manières et sous différentes formes. Ainsi, ils peuvent être administrés par voie injectable ou orale, comme par exemple par voie intraveineuse,
15 intramusculaire, sous-cutanée, trans-dermique, intra-artérielle, etc., les voies intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée et orale étant préférées. Pour les injections, les composés sont généralement conditionnés sous forme de suspensions liquides, qui peuvent être injectées au moyen de seringues ou de perfusions, par exemple. A cet égard, les composés sont généralement dissous dans des solutions
20 salines, physiologiques, isotoniques, tamponnées, etc., compatibles avec un usage pharmaceutique et sont connues de l'homme du métier. Ainsi, les compositions peuvent contenir un ou plusieurs agents ou véhicules choisis parmi les dispersants, solubilisants, stabilisants, conservateurs, etc. Des agents ou véhicules utilisables dans des formulations liquides et/ou injectables sont notamment la méthylcellulose,
25 l'hydroxyméthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, le polysorbate 80, le mannitol, la gélatine, le lactose, des huiles végétales, l'acacia, etc.

Les composés peuvent également être administrés sous forme de gels, huiles, comprimés, collyres, suppositoires, poudres, gélules, capsules, etc., éventuellement au moyen de formes galéniques ou de dispositifs assurant une libération prolongée
30 et/ou retardée. Pour ce type de formulation, on utilise avantageusement un agent tel que la cellulose, des carbonates ou des amidons.

Il est entendu que le débit et/ou la dose injectée peuvent être adaptés par l'homme du métier en fonction du patient, de la pathologie concernée, du mode d'administration, etc.

Typiquement, les composés sont administrés à des doses pouvant varier entre 0,1 µg et 100 mg/kg de poids corporel, plus généralement de 0,01 à 10 mg/kg, typiquement entre 0,1 et 10 mg/kg. En outre, des injections répétées peuvent être réalisées, le cas échéant. D'autre part, pour des traitements chroniques, des systèmes retard ou prolongés peuvent être avantageux.

L'invention est illustrée par les exemples et la figure qui suivent, qui doivent être considérés comme illustratifs et non limitatifs.

Les exemples 1 à 3 concernent la synthèse chimique et l'exemple 4 illustre l'activité pharmacologique des composés de l'invention.

La figure 1 représente l'effet de la molécule Ia5 sur les neurones en culture. Les neurones sont mis en culture dans le milieu Neurobasal à partir du cortex cérébral de rat fœtal selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 4 et sont photographiés sans coloration 17 jours après la mise en culture. La culture A est une culture témoin sans composé. La molécule Ia5 a été ajoutée à la culture B au 8^{ème} jour après la mise en culture à la concentration de 50 µM.

20 **EXEMPLE 1: SYNTHESE DES COMPOSES DE FORMULE VI-XIII**

Les produits de départ sont disponibles dans le commerce ou peuvent être synthétisés par des méthodes classiques connues de l'homme du métier.

Acétate de *N*-(pyrazol-3-yl)acétamidine.NaCl (VIa). Ajouter sous argon à une solution de 500 mg de 3-aminopyrazole et de 692 mg de chlorhydrate d'iminoacétate de méthyle dans 10 mL de CH₃CN, 516 mg d'AcONa. Laisser sous agitation à température ambiante pendant 12 heures. Filtrer et laver 2 fois avec 2 mL de CH₃CN et 2 fois avec 5 mL d'Et₂O. On obtient 1,34 g d'une poudre blanche, Rdt : 92%. Pf : 159°C. ¹H-RMN (300MHz, DMSO-*d*₆) : 1,89 (s, 3H, CH₃), 1,98 (s, 3H, CH₃), 5,86 (s, 1H pyrazole), 7,54 (s, 1H pyrazole).

- Acétate de *N*-(pyrazol-3-yl)trifluoroacétamidine (VIb). Ajouter sous argon à une solution de 1,18 g de 3-aminopyrazole dans 15 mL de CH₃CN, 3,4 g de *S-p*-chlorophényltrifluorothioacétimide. Après 5 minutes, ajouter 812 µL d'AcOH au goutte à goutte. Après 8 heures, évaporer à sec. Ajouter 5 mL d'Et₂O et 30 mL
- 5 d'hexane. Laisser sous agitation vigoureuse pendant 30 minutes. Filtrer. Laver 2 fois avec 5 mL d'hexane, puis 2 fois avec 5 mL d'H₂O. M : 178,12. Rdt = 93%. Pf : 132°C. ¹H-RMN (200MHz, CDCl₃) : 6,38 (d, *J* = 2,4, 1H pyrazole), 7,51 (d, *J* = 2,4, 1H pyrazole).
- 10 **Pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one (VIIa).** Chauffer à reflux pendant 36 heures une solution de 1,0 g de 5-amino-2-pyrazolecarboxamide et de 3,0 mL d'orthoformate de triméthyle dans 50 mL de CH₃CN. Laisser revenir à température ambiante. Laisser cristalliser pendant 2 jours. Filtrer les cristaux. Recristalliser dans CH₃CN. On obtient le produit titre sous forme de cristaux incolores.
- 15 **2-Méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one (VIIb).** Ajouter 125 mg de Na à 10 mL d'EtOH anhydre. Lorsque le Na est entièrement consommé, ajouter sous atmosphère inerte à cette solution, 200 mg d'acétate de *N*-(pyrazol-3-yl)acétamidine.NaCl (VIa) et 605 µL de carbonate de diéthyle. Chauffer à reflux
- 20 pendant 5 heures. Evaporer à sec. Reprendre dans 10 mL d'eau glacée. Ajouter une solution d'HCl 0,1N jusqu'à pH = 7 (contrôle au papier pH). Evaporer à sec. Reprendre dans 7 mL d'eau glacée. Laisser cristalliser pendant 2 heures. Filtrer. Recristalliser dans EtOH/Et₂O. On obtient 110 mg du produit titre sous forme de cristaux incolores. M : 150,14. Rdt : 89%. Pf : 268°C. ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) :
- 25 2,32 (s, 3H, CH₃), 6,38 (d, *J* = 1,8, H⁸ pyrazole), 8,01 (d, *J* = 1,8, H⁷ pyrazole), 12,48 (s large, 1H échangeable, NH).
- 2-Thioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one (VIIc).** Ajouter par petites fractions 676 mg de Na dans 20 mL d'EtOH absolu. Lorsque le Na est
- 30 entièrement consommé, ajouter 900 mg de *N*-éthoxycarbonyl-*N'*-(pyrazol-3-yl)thiourée. Laisser sous agitation à température ambiante pendant 20 minutes. Evaporer à sec. Ajouter 10 mL d'H₂O glacée et laisser sous agitation vigoureuse

pendant 20 minutes à 0°C. Filtrer. Laver 2 fois avec 5 mL d'EtOH puis 2 fois avec 10 mL d'Et₂O. On obtient 671 mg de produit titre sous forme d'une poudre blanche. Rdt : 95%. Pf : 295°C. ¹H-RMN (200MHz, DMSO-*d*₆ + 1gtte de D₂O) : 5,51 (d, *J* = 1,5, H⁸ pyrazole), 7,48 (d, *J* = 1,5, H⁷ pyrazole).

5

2-Thiométhylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one (VIId). Ajouter au goutte à goutte 222 µL de MeI à une solution de 600 mg de 2-thioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one (VIIf) dans 20 mL d'EtOH, 3 mL d'H₂O et 3 mL de lessive de soude. Laisser sous agitation à température ambiante pendant 20 minutes. Filtrer les cristaux blancs du produit titre (sel de Na). Reprendre les cristaux dans 10 mL d'H₂O et ajuster le pH à 8 (contrôle au papier pH). Filtrer et laver 2 fois avec 2 mL d'H₂O. On obtient 429 mg du produit titre sous forme d'une poudre blanche. M : 182,21. Rdt : 66%. Pf : 257°C. ¹H-RMN (200MHz, 1 goutte de DMSO-*d*₆ + CDCl₃) : 2,25 (s, 3H, CH₃), 5,92 (d, *J* = 2,0, 1H, H⁸ pyrazole), 7,53 (d, *J* = 2,0, 1H, H⁷ pyrazole).

15

4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (IXa). Chauffer à reflux un mélange de 1,0 g de pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one (VIIa) dans 3 mL de diméthylaniline et 8 mL de POCl₃ pendant 2 heures. Evaporer le POCl₃. Sécher à la pompe (1heure). Ajouter 50 mL de CH₂Cl₂ et au goutte à goutte 3 mL de méthylaniline et 6 mL de triéthylamine. Après 1 heure à température ambiante, évaporer à sec et ajouter 30 mL d'eau glacée. Extraire 2 fois avec 30 mL d'Et₂O, sécher les fractions organiques sur Na₂SO₄ et évaporer à sec. Purifier par chromatographie sur silice (AcOEt1/Hexane2 puis AcOEt1/Hexane1). Recristalliser dans l'hexane. Rdt : 88%. ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) : 4,10 (s, 3H, CH₃), 6,64 (d, 1H, 1H pyrazole), 7,44-7,72 (m, 5H, 5H Ar), 8,03 (d, 1H, 1H pyrazole), 8,48 (s, 1H, 2-H).

25

2-Méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (IXb). En remplaçant dans l'exemple IXa la pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one (VIIa) par la 2-

30

méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one (VIIb), on obtient de la même manière le produit titre (Rdt : 92%). Pf : 116°C.

2-Méthyl-4-[*N*-méthyl-*N*-(4-nitrophényl)amino]-8-nitropyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Xa). Ajouter 2,3 g de 2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (IXb) à 18 mL d'HNO₃ fumant à 0°C. Le milieu réactionnel se colore en rouge foncé. Après 10 minutes à 0°C, ajouter 300 mL d'un mélange H₂O/glace. Un précipité vert se forme. Filtrer et laver 2 fois avec 20 mL d'H₂O, 2 fois avec 6 mL de MeOH et 2 fois avec 10 mL d'Et₂O. Purifier par chromatographie (CH₂Cl₂ 50/Et₂O 50). Triturer dans 15 mL d'Et₂O. Filtrer et laver avec 2 fois 5 mL d'Et₂O. On obtient 2,7 g du produit titre sous forme d'une poudre crème (Rdt : 85%). Pf : 256 °C. ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) : 2,74 (s, 3H, CH₃), 3,83 (s, 3H, NCH₃), 7,85 (système AB, Δδ = 0,94, J_{AB} = 8,7, 4H, NO₂Ph), 8,28 (s, H⁷ pyrazole).

8-Amino-4-[*N*-(4-aminophényl)-*N*-méthylamino]-2-méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (XIa). Hydrogéner à pression atmosphérique une solution/suspension de 60 mg de 2-méthyl-4-[*N*-méthyl-*N*-(4-nitrophényl)amino]-8-nitropyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Xa), 60 mg de Palladium sur charbon dans 30 mL de MeOH pendant 2 heures. Filtrer sur célite. Laver 2 fois avec 10 mL de MeOH. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie (CH₂Cl₂ 50/EtOH 10/AcOEt 40) puis (CH₂Cl₂ 40/EtOH 20/AcOEt 40). On obtient une huile jaune, qui cristallise lorsqu'on la triture dans un minimum d'Et₂O (Rdt : 68%). Pf : 166°C. ¹H-RMN (200MHz, CDCl₃) : 2,54 (s, 3H, CH₃), 3,66 (s, 3H, NCH₃), 6,83 (système AB, Δδ = 0,29, J = 8,6, 4H, NH₂Ph), 7,50 (s, H⁷ pyrazole).

25

8-Acétamido-4-[*N*-(4-acétamidophényl)-*N*-méthylamino]-2-méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (XIIa). Ajouter goutte à goutte à 0°C, 47 μL de chlorure d'acétyle à une solution de 80 mg de 8-amino-4-[*N*-(4-aminophényl)-*N*-méthylamino]-2-méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (XIa) dans 7 mL de CH₂Cl₂ anhydre. Ajouter goutte à goutte 96 μL de triéthylamine. Laisser revenir à température ambiante. Evaporer à sec. Ajouter 15 mL d'H₂O et extraire 3 fois avec 10 mL de CH₂Cl₂.

30

Sécher sur Na₂SO₄. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie (CH₂Cl₂ 50/ AcOEt 40/EtOH 10) puis (CH₂Cl₂ 40/AcOEt 40/EtOH 20). Evaporer à sec. Triturer dans 10 mL d'Et₂O. On obtient 88 mg du produit titre sous forme d'une poudre blanche (Rdt : 84%). Pf : 158 °C. ¹H-RMN (200MHz, CDCl₃) : 2,21 (s, 6H, 2 x CH₃CO), 2,56 (s, 3H, CH₃), 3,74 (s, 3H, NCH₃), 7,53 (système AB, Δδ = 0,41, J_{AB} = 8,8, 4H, CONHPh), 7,60 (s large, 2H, 2 NH échangeables), 8,35 (s, H⁷ pyrazole).

8-Iodo-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (XIIIa).
Ajouter 140 mg de NIS à une solution de 100 mg de 4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (IXa) dans 10 mL de CHCl₃. Chauffer à reflux 30 minutes. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie (AcOEt/Hexane, 1 : 3). Recristalliser dans EtOH. On obtient le produit titre sous forme de cristaux incolores. Rdt : 91%. Pf : 193 °C. ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) : 3,82 (s, 3H, NCH₃), 7,19-7,44 (m, 5H, Ph), 7,77 (s, 1H, H⁷ pyrazole), 8,3 (s, 1H, H² pyrazole).

8-Iodo-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (XIIIb). En remplaçant dans l'exemple XIIIa la 4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (IXa) par la 2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (IXb) on obtient de la même manière le produit titre (Rdt : 78%).

EXEMPLE 2: SYNTHÈSE DES COMPOSÉS DE FORMULE Ib

4-[(Hydroxy)[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]méthyl]benzoate de méthyle (Ib1) Ajouter à -78°C et sous argon à une solution de 160 mg de 8-iodo-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (XIIIa) dans 25ml de THF anhydre, 220 μL de *n*-BuLi à 15% dans l'hexane. Après 5 minutes à -78°C ajouter 115 mg de 4-formylbenzoate de méthyle. Laisser revenir à température ambiante. Evaporer à sec. Ajouter 30ml d'H₂O et extraire 3 fois avec 30 mL de CH₂Cl₂. Sécher sur Na₂SO₄ et filtrer. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie (AcOEt/Hexane 1). Recristalliser dans Et₂O/Hexane). On obtient le

produit titre sous forme de cristaux incolores (Rdt = 93%). Pf: 68 °C. ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) : 3,80 (s, 3H, CH₃), 3,91 (s, 3H, CH₃), 6,22 (s, 1H, CH), 7,17-7,55 (m, 8H, 8 ArH), 8,01 (d, *J* = 8,2, 2H, 2 CH), 8,21 (s, 1H, 1 ArH).

- 5 **8-(1-Hydroxypropyl)-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib2).** En remplaçant dans l'exemple Ib1 la 8-iodo-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (XIIIa) par la 8-iodo-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (XIIIb) et le 4-formylbenzoate de méthyle par le propionaldéhyde, on obtient de la même manière le produit titre
- 10 (Rdt : 86%). Rdt : 39%. Pf : 116°C. ¹H-RMN (200MHz, CDCl₃) : 0,96 (t, *J* = 7,5, 3H, CH₃), 1,82-1,94 (m, 2H, CH₂), 2,53 (s, 3H, CH₃), 3,08 (d, *J* = 3,3, 1H échangeable, OH), 3,72 (s, 3H, NCH₃), 4,89-4,95 (m, 1H, CHOH), 7,16-7,20 (m, 2H Ar), 7,27-7,42 (m, 3H Ar), 7,65 (s, H⁷ pyrazole).
- 15 **8-[(Hydroxy)(phényl)méthyl]-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib3).** En remplaçant dans l'exemple Ib2 le propionaldéhyde par le benzaldéhyde, on obtient de la même manière le produit titre (Rdt : 87%). Pf: 182°C.
- 20 **8-Benzyl-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib4).** Ajouter à une suspension de 260 mg de NaI anhydre dans 5 mL de CH₃CN anhydre et sous argon, 220μL de TMSCl. Ajouter sous agitation vigoureuse à ce premier mélange, une solution de 100 mg de 8-[(hydroxy)(phényl)méthyl]-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib3) dans 5 mL de
- 25 CH₃CN anhydre. Laisser sous agitation à température ambiante pendant 5 minutes. Ajouter 20 mL d'H₂O et extraire 3 fois avec 20 mL d'Et₂O. Laver les phases étherées avec 20 mL de NaHSO₃ à 10% puis avec 20 mL d'H₂O. Sécher les phases organiques sur Na₂SO₄. Filtrer. Evaporer à sec. On obtient 79 mg de produit titre (Rdt : 83%).

3-[4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]acrylate d'éthyle (Ib5)

Chauffer à 55°C pendant 3 heures et sous atmosphère inerte un mélange de 1,0 g de 8-iodo-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (XIIIa), 2,5 mL d'acrylate de méthyle, 450 mg de PdCl₂(dppf) et de 2,0 g d'iodure de tétrabutylammonium dans un mélange de DMF :H₂O :TEA (25 :5 :5). Evaporer à sec. Reprendre le résidu dans 200 mL d'AcOEt et laver deux fois avec 100 mL d'H₂O. Sécher les fractions organiques sur Na₂SO₄. Evaporer à sec. Purifier le résidu par chromatographie sur silice (AcOEt/Hexane, 1 :3). Recrystalliser dans Et₂O/hexane. On obtient 790 mg de produit titre sous forme de cristaux incolores. Pf : 139 °C. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH₃), 3,82 (s, 3H, NCH₃), 4,24 (m, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₂), 6,63 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H, CH), 7,20-7,46 (m, 5H, 5 ArH), 7,78 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H, CH), 7,90 (s, 1H, CH), 8,31 (s, 1H, CH). ¹³C-RMN (300 MHz, CDCl₃): 16,0, 44,1, 61,7, 107,3, 118,3, 127,8, 129,2, 130,8, 134,6, 145,8, 151,0, 151,6, 155,6, 169,0.

3-[4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionate d'éthyle (Ib6).

Hydrogéner à température ambiante et à pression atmosphérique pendant 6 heures une suspension de 1,2 g de 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]acrylate d'éthyle (Ib5) et de 500 mg de Pd/C (10%) dans 80 mL de méthanol. Filtrer sur papier filtre. Recrystalliser dans Et₂O/Hexane. On obtient 1,1 g du produit titre sous forme de cristaux incolores. Pf = 74 °C. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 1,27 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH₃), 2,66 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, CH₂), 2,99 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, CH₂), 3,80 (s, 3H, NCH₃), 4,11 (m, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂), 7,17-7,41 (m, 5H, 5 ArH), 7,68 (s, 1H, CH), 8,19 (s, 1H, CH). ¹³C-RMN (300 MHz, CDCl₃): 15,8, 19,8, 36,2, 43,8, 61,9, 109,1, 127,7, 128,8, 130,6, 146,2, 149,6, 151,6, 153,2, 174,4.

Acide 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionique (Ib7).

Laisser sous agitation à température ambiante pendant 24 heures, une solution équimolaire de 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionate d'éthyle Ib6 et de NaOH dans un mélange H₂O/EtOH, 1:9. Filtrer le précipité et reprendre dans un minimum d'eau, puis ramener le pH à 3-4 à l'aide d'HCl 1N. Filtrer le précipité. On obtient le produit titre sous forme de cristaux incolores. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 2,73 (t, *J* = 7,1, 2H, CH₂), 3,01 (t, *J* = 7,1, 2H, CH₂), 3,80 (s, 3H, CH₃), 7,18-7,41 (m, 5H, 5 ArH), 7,69 (s, 1H, 1 ArH), 8,20 (s, 1H, 1 ArH).

4-[[1-Oxo-3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propyl] amino]benzoate de méthyle (Ib8). Laisser sous agitation à température ambiante pendant une heure une solution de 380 mg de O-Benzotriazol-1-yl-*N,N,N,N'*-tétraméthyluronium (HBTU), 400 µL de *N*-méthylmorpholine, et de 297 mg d'acide 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionique (Ib7) dans 4 mL de DMF anhydre. Ajouter 152 mg de 4-aminobenzoate de méthyle, et laisser sous agitation pendant 48 heures. Le milieu réactionnel est alors dilué avec 100 mL d'AcOEt, et laver deux fois avec 20 mL d'eau. Sécher les fractions organiques (Na₂SO₄). Evaporer à sec. Purifier par chromatographie sur silice (AcOEt/Hexane, 1 :1 puis AcOEt). Recristalliser dans EtOH/Et₂O. On obtient le produit titre sous forme d'une poudre blanche (Rdt = 78 %). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 2,83 (t, *J* = 7,0, 2H, CH₂), 3,12 (t, *J* = 7,0, 2H, CH₂), 3,83 (s, 3H, CH₃), 3,91 (s, 3H, CH₃), 7,18-7,21 (m, 2H, 2 ArH), 7,37-7,46 (m, 3H, 3 ArH), 7,59 (d, *J* = 8,5, 2H, 2 CH), 7,71 (s, 1H, 1 ArH), 7,99 (d, *J* = 8,5, 2H, 2 CH), 8,17 (sl, 1H, NH), 8,23 (s, 1H, 1 ArH).

8-Benzoyl-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib9). Ajouter sous argon 580 µL de chlorure de benzoyle à 227 mg de 2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (IXb). Ajouter au goutte à goutte 588 µL de SnCl₄. Chauffer à 60°C pendant 12 heures. Le milieu réactionnel se colore en noir. Verser dans 40 mL d'H₂O et extraire 3 fois avec 40 mL d'AcOEt. Sécher sur Na₂SO₄ et filtrer. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie

(AcOEt1/Hexane2). On obtient 292 mg d'une huile qui cristallise lentement. Rdt : 85%. Pf : 121°C. $^1\text{H-RMN}$ (200MHz, CDCl_3) : 2,68 (s, 3H, CH_3), 3,79 (s, 3H, NCH_3), 7,20-7,60 (m, 8H Ar), 7,84-7,90 (m, 2H Ar), 8,05 (s, H^7 pyrazole).

- 5 **2-Méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine-6-carboxylate d'éthyle (Ib10).** Remplacer dans l'exemple Ib9 le chlorure de benzoyle par le chlorure d'oxalyle puis évaporer à sec en fin de réaction. Ajouter 20 mL d'EtOH absolu et chauffer à reflux pendant 4 heures. Evaporer à sec. Ajouter 40 mL d'un mélange H_2O /glace. Extraire 3 fois avec 30 mL d'AcOEt. Sécher sur Na_2SO_4 .
- 10 Purifier partiellement par chromatographie (AcOEt1/Hex1). Recristalliser dans EtOH. Pf : 202°C. SM (FAB, $\text{M} + \text{H}^+$) : 312. $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 1,36 (t, $J = 7,1$, 3H, CH_2CH_3), 2,66 (s, 3H, CH_3), 3,74 (s, 3H, NCH_3), 4,36 (q, $J = 7,1$, 2H, CH_2CH_3), 7,14-7,18 (m, 2H Ar), 7,35-7,41 (m, 3H Ar), 8,06 (s, H^7 pyrazole).
- 15 ***N,N*-Diéthyl-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine-6-carboxamide (III).** Remplacer dans l'exemple Ib9 le chlorure de benzoyle par le chlorure d'oxalyle puis évaporer à sec en fin de réaction. Ajouter 30 mL de CH_2Cl_2 anhydre et 5 mL de diéthylamine. Laisser sous agitation à température ambiante pendant 30 minutes. Evaporer à sec. Ajouter 40 mL d'un mélange
- 20 H_2O /glace. Extraire 3 fois avec 30 mL d'AcOEt. Sécher sur Na_2SO_4 . Purifier par chromatographie (AcOEt1/Hex1) puis AcOEt. On obtient le produit titre sous forme d'une poudre blanche (Rdt : 34%).
- 2-Méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-8-phénylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib11).**
- 25 Dissoudre 157 mg de 8-iodo-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (XIIIb) dans 10 mL de toluène dégazé. Ajouter 50 mg de tétrakistriphénylphosphine palladium(0), 430 μL de Na_2CO_3 2M dans H_2O et 58 mg d'acide benzèneboronique en solution dans 500 μL d'EtOH. Chauffer à 90°C pendant 16 heures sous argon. Evaporer à sec. Purifier par
- 30 chromatographie (AcOEt 50/Hexane 50). On obtient 93 mg du produit titre sous forme d'une poudre crème. Rdt : 69%. Pf : 195°C. $^1\text{H-RMN}$ (200MHz, CDCl_3) : 2,67

(s, 3H, CH₃), 3,78 (s, 3H, NCH₃), 7,20-7,50 (m, 8H Ar), 7,95-8,00 (m, 2H Ar), 8,05 (s, H⁷ pyrazole).

2-Méthyl-4-(*N*-méthylamino)-8-(prop-1-ynyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine

5 **(Ib12)**

Condenser 2 mL de méthylacétylène dans un tube scellé à -78°C. Ajouter 180 mg de 8-iodo-2-méthyl-4-méthylaminopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (XIIb), 12 mg de CuI, 7 mg de PdCl₂, 23 mg de PPh₃, 2 mL de TEA et 4 mL de CH₃CN. Ramener à température ambiante. Après 24 heures à température ambiante, évaporer à sec.

10 Purifier par chromatographie (AcOEt 50/Hex 50), puis AcOEt. Recristalliser dans EtOH/hexane. On obtient le produit titre sous forme de cristaux incolores (Rdt : 51%). ¹H-RMN (200MHz, CDCl₃) : 2,05 (s, 3H, C≡CCH₃), 2,75 (s, 3H, CH₃), 3,20 (d, *J* = 4,2, 3H, NCH₃), 7,91 (s, H⁷ pyrazole), 9,50 (s large, 1H échangeable, NH).

15 **2-Méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-8-(β-D-glycéro-pentofuran-3'-ulos-1'-yl)pyrazolo [1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib13).** Laisser sous atmosphère inerte et sous agitation pendant 15 minutes un mélange de 31 mg de bis(dibenzylidèneacétone)Pd(0) et de 33mg de triphénylarsine dans 5ml de CH₃CN anhydre. Transférer ce complexe à l'aide d'une seringue dans une solution de 247 mg de 8-iodo-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine, 80 mg de 1,4-anhydro-2-déoxy-D-érythro-pent-1-énitol et 189 μL de tri-*n*-butylamine dans 15 mL de CH₃CN anhydre. Chauffer à 60°C pendant 18 heures. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie (AcOEt 50/Hex 50) puis AcOEt. Recristalliser dans AcOEt/Hex. On obtient 180 mg de produit titre sous forme de cristaux incolores (Rdt : 75%). Pf :
25 70°C. ¹H-RMN (200MHz, CDCl₃) : 2,55 (s, 3H, CH₃), 2,85 (m, *J*_{AB} = 17,8, *J*_{AX} = 10,6, *J*_{BX} = 6,6, 2H, H^{2'}), 3,74 (s, 3H, NCH₃), 3,86-4,11 (m, 3H, H^{4'} + H^{5'}), 5,39 (m, *J*_{AX} = 10,6, *J*_{BX} = 6,6, 1H, H^{1'}), 6,06 (m, *J*_{AX} = 10,3, *J*_{BX} = 2,7, 1H échangeable, OH), 7,14-7,17 (m, 2H Ar), 7,31-7,45 (m, 3H Ar), 7,66 (s, 1H, H⁷ pyrazole).

30 **2-Méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib14).** Chauffer en tube scellé une solution de 80 mg de 2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (IXb) dans 10 mL d'EtOH et 2 mL de NH₂CH₃ 2M dans du THF à

100°C pendant 12 heures. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie sur silice (AcOEt 40/EtOH 10/CH₂Cl₂ 50). Recrystalliser dans EtOH/Et₂O. On obtient 32 mg d'une poudre blanche finement cristalline (Rdt : 58%). Pf : 165°C. ¹H-RMN (200MHz, CDCl₃) : 5,44 (s, 3H, CH₃), 5,70 (d, *J*=1,9, 3H, NHCH₃), 6,89 (d, *J*=0,9, H⁸ pyrazole), 6,98 (s large, 1H échangeable, NH-CH₃), 7,52 (d, *J*= 0,9, H⁷ pyrazole).

2-Méthyl-4-[4-(*N,N*-diméthylaminophényl)]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib15).
 Chauffer en tube scellé à 125°C un mélange de 1g de 2-méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one (VIIb) dans 3 mL de diméthylaniline et 8 mL de POCl₃ pendant 3,5 heures. Evaporer le POCl₃. Ajouter 30 mL d'eau glacée et alcaliniser jusqu'à pH = 9 (contrôle au papier pH) avec de la lessive de soude. Extraire 2 fois avec 30 mL de CH₂Cl₂, sécher les fractions organiques sur Na₂SO₄ et évaporer à sec. Purifier par chromatographie sur silice (AcOEt1/Hexane1). On obtient 354 mg de produit titre, qui est trituré dans l'hexane puis recrystallisé dans Et₂O/Hexane (Rdt : 21%). ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) : 2,75 (s, 3H, CH₃), 3,16 (s, 6H, N(CH₃)₂), 6,52 (d, *J*= 2,2, 1H, H⁸ pyrazole), 7,87 (système AB, Δδ = 1,4, *J*_{AB} = 9,5, 4H Ar), 8,20 (d, *J*= 2,2, H⁷ pyrazole). Dans cette même réaction, on obtient 557 mg de 2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine IXb (Rdt : 35%).

20 EXEMPLE 3: SYNTHESE DES COMPOSES DE FORMULE Ia

8-Benzyl-2-méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one (Ia1). Laisser sous agitation à température ambiante pendant 12 heures, une solution de 300 mg de 8-benzyl-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib4), 100 mg de NaOH dans 10 mL d'un mélange H₂O/EtOH (2 : 8). Evaporer à sec. Ajouter 3 mL d'H₂O, neutraliser à l'aide d'HCl 1N (pH = 6-7). Filtrer et laver avec un minimum d'H₂O. On obtient le produit titre sous forme de cristaux incolores (Rdt : 68%). Pf : 225°C. ¹H-RMN (200MHz, DMSO-*d*₆) : 2,35 (s, 3H, CH₃), 3,90 (s, 2H, CH₂), 7,14-7,34 (m, 5H, Ph), 7,91 (s, H⁷ pyrazole), 12,39 (s large, 1H échangeable, NH).

Acide 3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propionique **Ia2**. Chauffer à reflux pendant 15 minutes une solution de 700 mg de 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionate d'éthyle (**Ib6**), 300 mg de soude dans un mélange de 700 μ L d' H_2O et de 6 mL d'éthanol. Refroidir le milieu réactionnel à 0 °C. Filtrer les cristaux obtenus. Dissoudre dans 7 mL d' H_2O et acidifier à pH 2 avec de l'acide chlorhydrique concentré. Laisser sous agitation à 0 °C pendant 5 minutes. Filtrer les cristaux formés. Laver deux fois avec 1 mL d' H_2O , une fois avec 1 mL d'EtOH et deux fois avec 10 mL d'Et₂O. Recristalliser dans EtOH/Et₂O. On obtient 480 mg du produit titre sous forme de cristaux incolores. Pf = 277 °C. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): 2,6 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, CH₂), 2,80 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, CH₂), 7,97 (s, 2H, 2 CH), 12,1 (sl, 1H, OH), 12,4 (sl, 1H, OH).

3-[4-Oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]acrylate d'éthyle **Ia3**. Chauffer à 50°C pendant 10 minutes une solution de 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]acrylate d'éthyle (**Ib5**, 200 mg) et de 60 mg de NaOH dans un mélange H₂O/EtOH, 1 : 9. Evaporer à sec. Ajouter 15 mL d' H_2O et ramener le pH à 7-8 à l'aide d'une solution d'HCl 0,1 N. Extraire 3 fois avec 30 mL d'AcOEt. Purifier par chromatographie sur silice (AcOEt 4, CH₂Cl₂ 4, EtOH 1). Recristalliser dans EtOH/Et₂O. On obtient le produit titre sous forme de cristaux incolores (Rdt : 67%). Pf : 253°C. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): 1,23 (t, *J* = 7,1, 3H, CH₃), 4,15 (q, *J* = 7,1, 2H, CH₂), 6,65 (d, *J* = 16,1, 1H, CH), 7,60 (d, *J* = 16,1, 1H, CH), 8,17 (s, 1H, CH), 8,49 (s, 1H, CH).

4-[(Hydroxy)[4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]méthyl]benzoate de sodium **Ia4**. En remplaçant dans l'exemple **Ia2** l'acide 3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propionique par le 4-[(hydroxy)[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]méthyl benzoate de méthyle (**Ib1**) on obtient, après salification de la fonction acide carboxylique par la soude, le produit titre (Rdt : 82%). Pf > 300°C. ¹H-RMN (300MHz, DMSO-*d*₆) : 5,42 (sl, 1H, NH), 5,84 (s, 1H, CH), 7,27-7,47 (m, 3H, 3 ArH), 7,71-7,79 (m, 3H, 3 CH).

4-[[1-(Oxo)-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propyl]amino]benzoate de sodium Ia5. En remplaçant dans l'exemple Ia2 l'acide 3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propionique par le 4-[[1-oxo-3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propyl]amino]benzoate de méthyle (Iii) on obtient de la même manière le produit titre (Rdt = 82%). ¹H-RMN (300MHz, D₂O) : 2,98 (t, *J* = 7,2, 2H, CH₂), 3,30 (t, *J* = 7,2, 2H, CH₂), 7,60 (d, *J* = 8,50, 2H, 2 ArH), 8,08 (d, *J* = 8,50, 2H, 2 ArH), 8,13 (s, 1H, 1 ArH), 8,17 (s, 1H, 1 ArH). MS : 328 (M+H)⁺.

8-Benzoyl-2-méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one Ia6. En remplaçant dans l'exemple Ia2 l'acide 3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propionique par la 8-benzoyl-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib9) on obtient de la même manière le produit titre (Rdt = 92%).

EXEMPLE 4: ACTIVITE PHARMACOLOGIQUE: STIMULATION DE LA SYNTHÈSE DE FACTEURS NEUROTROPHIQUES

Des composés selon l'invention ont été évalués pour leurs propriétés neurotrophiques. L'idée est donc d'observer le comportement d'une culture cellulaire de neurones en absence et présence de telles molécules. La molécule nommée Ia5 utilisée au cours de cet exemple est une molécule de structure générale Ic₁, où n = 2 et m = 0 sous forme de sel de sodium.

Préparation des Neurones.

Des rats de souche Sprague Dawley sont élevés dans le Laboratoire jusqu'à l'âge adulte, soit trois mois après leur naissance. Ils sont nourris *ad libitum* dans des salles à une température de 22 ± 2 °C et où le cycle de lumière est de 12 heures d'éclairage (journée) et 12 heures d'obscurité.

Les animaux adultes sont mis en accouplement et les rates sont séparées le lendemain. Au bout de 16 jours, les rates gestantes subissent une césarienne et les fœtus sont mis dans une boîte de Petri de 100 mm de diamètre. Ils sont transférés dans la hotte à flux laminaire, en milieu stérile. Les fœtus sont isolés par unités et

- sont disséqués sous une loupe binoculaire en milieu stérile. Le cortex cérébral est isolé et mis dans un tube contenant du milieu Neurobasal sans antibiotique. Le tissu est dissocié par aspirations-refoulement en cellules unitaires dans un volume de 2 ml. La suspension cellulaire est ensuite délicatement déposée sur 2 ml de sérum de veau
- 5 fœtal inactivé. Le tube est centrifugé à basse gravité (800 g) pendant 5 min à température ambiante. Le culot cellulaire est récupéré et les cellules sont remises en suspension dans du milieu Neurobasal complet. Les cellules sont comptées à l'hématimètre de Mallassez en présence de bleu trypan pour déterminer la viabilité cellulaire. La mise en culture a lieu par addition de 800.000 cellules à des boîtes de
- 10 Petri de 60 mm de diamètre contenant le milieu Neurobasal complet préalablement préchauffé et équilibré dans un incubateur à CO₂. Ces boîtes ont été préalablement recouvertes d'une couche de polylysine la veille de la manipulation. La température de l'incubateur est réglée à 37°C, le taux de CO₂ à 5 % et l'humidité est saturante. Les boîtes de Pétri contenant les cellules sont ensuite mises dans l'incubateur.
- 15 Environ deux heures après la mise en culture, les cellules qui étaient réfringentes aussitôt après l'ensemencement deviennent noires, signe d'une adhésion au fond de la boîte de Petri. Vingt quatre après la mise en culture, les neurites commencent à pousser. La croissance se poursuit pendant une dizaine de jours, puis, des signes de sénescence commencent à apparaître. Ces cultures constituent des cultures de
- 20 neurones primaires.

Traitements des Neurones.

- Les cultures de neurones telles que préparées ci-dessus servent de témoins. 5 boîtes seront utilisées afin d'avoir une approche statistique.
- 25 Dans les autres boîtes, la molécule à tester est ajoutée à différentes concentration : 0,1 $\mu\text{mol/l}$, 1 $\mu\text{mol/l}$ et 10 $\mu\text{mol/l}$. Dans chaque cas, la manipulation est répétée 5 fois.
- Les neurones sont examinés au microscope inversé à contraste de phase (Zeiss Axiovert 135) tous les jours après ensemencement.
- 30 Les neurones sont photographiés à divers grossissements à l'aide d'un appareil photographique et comparés entre séries.

Résultats

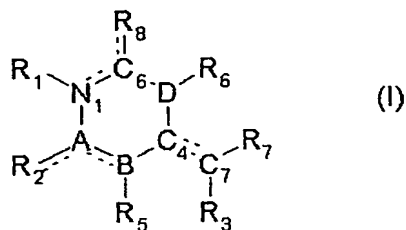
La présence de molécule sur les neurones se traduit par un développement des neurites plus important que dans les cellules servant de contrôle. On observe un épaississement et un allongement des neurites en B par rapport au témoin A (figure

5 1).

On note également que le fait de rajouter du surnageant de culture d'astrocytes contribue à augmenter la densité des neurites en présence de la molécule, comparativement au témoin.

REVENDICATIONS

1. Composés répondant à la formule générale (I)



5 dans laquelle:

A représente C ou N,

B et D identiques ou différents sont choisis parmi N ou C, sous réserve que A et B ne représentent pas simultanément un atome d'azote,

R₁ représente

- 10 - soit un atome d'hydrogène,
 - soit un groupe (C₁-C₁₂)alkyle, (C₃-C₆)cycloalkyle, (C₆-C₁₈)aryle, (C₆-C₁₈)aryl(C₁-C₄)alkyle, ou (C₁-C₁₂)alkyl(C₆-C₁₈)aryle,
 - soit un hétérocycle en (C₅-C₁₈), aromatique ou non, comportant de 1 à 3 hétéroatomes,
- 15 - soit un groupe NR'R'' ou NHCOR'R'', R' et R'', indépendamment l'un de l'autre, étant choisis parmi l'atome d'hydrogène et les groupes (C₁-C₆) alkyle, (C₃-C₆)cycloalkyle, (C₆-C₁₂)aryle, et les hétérocycles en (C₅-C₁₂), aromatiques ou non, comportant de 1 à 3 hétéroatomes;

R₂ et R₃ identiques ou différents représentent chacun

- 20 - soit un atome d'hydrogène,
 - soit un atome d'halogène,
 - soit un groupe nitro, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkylCOOH, (C₁-C₆)alkylCOONa, trifluoro(C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₆)cycloalkyle, acyle, (C₂-C₆)alcényle, (C₂-C₆)alcynyle, (C₆-C₁₈)aryle, (C₆-C₁₈)arylCOOH, (C₆-C₁₈)arylCOONa, (C₆-C₁₈)aryle(C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₆)alkyle(C₆-C₁₈)aryle, (C₅-C₁₈) hétéroaryle comportant de 1 à 3 hétéroatomes, CH(OH)(C₆-C₁₈)aryle, CO(C₆-C₁₈)-aryle, (CH₂)_nCONH-(CH₂)_m-(C₆-C₁₈)aryle, (CH₂)_nSO₂NH-(CH₂)_m-(C₆-C₁₈)aryle,
- 25

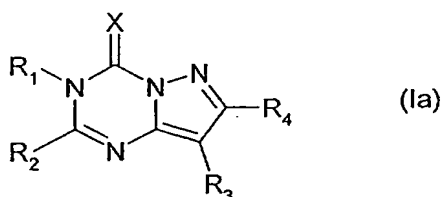
$(CH_2)_nCONH-CH(COOH)-(CH_2)_p-(C_6-C_{18})aryle$ avec $n = 1$ à 4 , $m = 0$ à 3 et $p = 0$ à 2 ,

- soit un groupe OR_x , SR_x ou NR_xR_y dans lequel (i) R_x et R_y , indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les groupes
 5 $(C_1-C_6)alkyle$, $(C_3-C_6)cycloalkyle$, $(C_6-C_{18})aryle$, $(C_6-C_{18})aryle(C_1-C_4)alkyle$,
 $(C_1-C_{12})alkyle(C_6-C_{18})aryle$, $(C_3-C_6)cycloalkyle(C_6-C_{12})aryle$,
 $(C_5-C_{12})hétéroaryle$ comportant 1 à 3 hétéroatomes, $NR'R''$ et $NHCOR'R''$,
 R' et R'' , indépendamment l'un de l'autre, étant choisis parmi l'atome
 10 d'hydrogène et les groupes $(C_1-C_6)alkyle$, $(C_3-C_6)cycloalkyle$, $(C_6-C_{12})aryle$,
 et les hétérocycles en (C_5-C_{12}) , aromatiques ou non, comportant 1 à 3
 hétéroatomes ou (ii) R_x et R_y forment ensemble une chaîne hydrocarbonée
 linéaire ou ramifiée ayant de 2 à 6 atomes de carbone, comportant
 éventuellement une ou plusieurs doubles liaisons et/ou éventuellement
 interrompues par un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote,
- 15 R_5 représente
 - soit un atome d'hydrogène,
 - soit un groupe $(C_1-C_6)alkyle$, $(C_3-C_6)cycloalkyle$ $(C_6-C_{12})aryle$,
 $(C_5-C_{12})hétéroaryle$ comportant 1 à 3 hétéroatomes,
- R_6 et R_7 forment ensemble avec les atomes qui les portent un cycle à 5 ou 6 chaînons
 20 qui peut contenir un autre hétéroatome choisi dans le groupe constitué par N, O et S,
 et dans laquelle
 si la liaison entre N_1 et C_6 est une liaison simple, alors la liaison entre C_6 et R_8 est
 une double liaison et $R_8 = X$, où X représente soit un atome d'oxygène ou de soufre,
 soit un groupe NR_x dans lequel R_x est tel que défini ci-dessus,
- 25 si la liaison entre N_1 et C_6 est une double liaison, alors la liaison entre C_6 et R_8 est
 une liaison simple et $R_8 = Y$ où Y représente soit un atome d'halogène, soit un
 groupe $(C_1-C_6)alkyle$, $(C_2-C_6)alcényle$, $(C_2-C_6)alcynyle$, phényle, OR_x , SR_x ou
 NR_xR_y dans lequel R_x et R_y sont tels que définis ci-dessus et R_1 n'est pas présent,
 si la liaison entre A et B est une liaison simple, alors la liaison entre A et R_2 est une
 30 double liaison et $R_2 = X$ où X est tel que défini ci-dessus, et

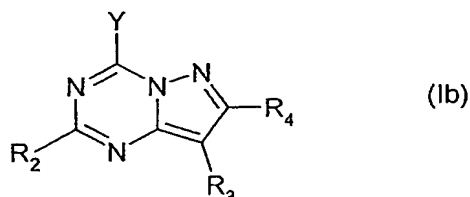
- si la liaison entre A et B est une double liaison, alors la liaison entre A et R₂ est une liaison simple, R₂ est tel que défini précédemment, et R₅ n'est pas présent,
 si la liaison entre C₄ et D est une liaison simple, alors la liaison entre C₄ et C₇ est une double liaison,
 5 si la liaison entre C₄ et D est une double liaison, alors la liaison entre C₄ et C₇ est une liaison simple, et D est un atome de carbone, ou bien D est un atome d'azote et R₆ n'est pas présent,
 X, Y, R₂ et R₃ ayant la même signification que précédemment,
 leurs formes tautomères, leurs prodrogues, leurs bioprécurseurs et leurs sels
 10 d'addition basique ou acides pharmaceutiquement acceptables.

2. Composés selon la revendication 1, répondant à la formule (I) caractérisés en ce que A est un atome de carbone, et B et D des atomes d'azote, l'hétérocycle à 6 maillons ainsi formé étant une triazine ou A représente un atome d'azote et B et C
 15 des atomes de carbone, l'hétérocycle à 6 maillons ainsi formé étant une pyridazine.

3. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, répondant à la formule (Ia)



- 20 ou à la formule (Ib)



caractérisés en ce que R₁, R₂, R₃, X et Y sont tels que définis dans la revendication 1
 et

R_4 représente un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_{12}) alkyle, (C_3-C_6) cycloalkyle, (C_6-C_{18}) aryle, (C_6-C_{18}) aryl (C_1-C_4) alkyle, (C_1-C_{12}) alkyl (C_6-C_{18}) aryle, un hétérocycle en (C_5-C_{18}) , aromatique ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes, un groupe $NR'R''$ ou $NHCOR'R''$, R' et R'' , indépendamment l'un de l'autre, étant choisis parmi
 5 l'atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_6) alkyle, (C_3-C_6) cycloalkyle, (C_6-C_{12}) aryle, et un hétérocycle en (C_5-C_{12}) , aromatique ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes, lesdites formules (Ia) et (Ib) pouvant être entre elles des formes tautomères selon la définition de R_1 , de X et de Y.

10 4. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que:

R_1 représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C_1-C_{12}) alkyle,

R_2 représente soit un atome d'hydrogène ou de soufre, soit un groupe (C_1-C_6) alkyle, soit un groupe trifluoro (C_1-C_6) alkyle, soit un groupe amino, soit un groupe SR_x où R_x

15 est tel que défini précédemment,

R_3 représente soit un atome d'hydrogène, soit un atome d'halogène, soit un groupe nitro, (C_1-C_6) alkyle, trifluoro (C_1-C_6) alkyle, acyle, (C_2-C_6) alcényle, (C_2-C_6) alcynyle, (C_6-C_{18}) aryle, $(CH_2)_nCONH-(CH_2)_m$ aryle, $(CH_2)_nSO_2NH-(CH_2)_m$ aryle, $(CH_2)_nCONH-CH(COOH)-(CH_2)_p$ aryle avec $n = 1$ à 4, $m = 0$ à 3 et $p = 0$ à 2, $NR'R''$

20 et $NHCOR'R''$, R' et R'' , indépendamment l'un de l'autre, étant choisis parmi l'atome d'hydrogène et les groupes (C_1-C_6) alkyle, (C_3-C_6) cycloalkyle, (C_6-C_{12}) aryle, et les hétérocycles en (C_5-C_{12}) , aromatiques ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes,

R_4 et R_5 représentent chacun un atome d'hydrogène,

X représente un atome d'oxygène ou de soufre, et

25 Y représente soit un atome d'halogène, soit un groupe (C_1-C_6) alkyle, (C_2-C_6) alcynyle, phényle, OR_x , SR_x ou NR_xR_y dans lequel R_x et R_y sont tels que définis ci-dessus.

5. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisés en ce
 30 que:

R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle,

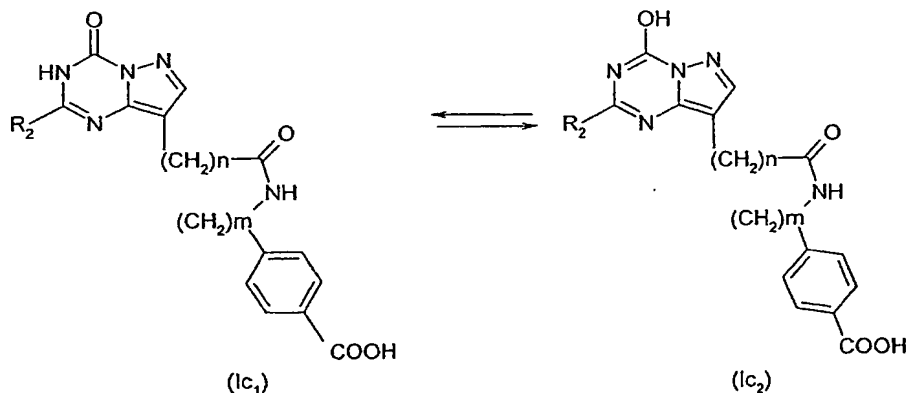
R_2 représente un atome d'hydrogène ou de soufre, un groupe méthyle, propyle, trifluorométhyle, amino ou thiométhyle,

R_3 représente un atome d'iode, un groupe amino, nitro, acylamino, benzyle, -CH₂CH₂COOH, CH₂CH₂COONa, C₆H₄COOH, C₆H₄COONa, C₆H₄COOC₂H₅,
 5 benzoate d'éthyle, benzoate de sodium CH₂=CHCOOC₂H₅, propyn-1-yle, (CH₂)₂CONH-C₆H₄COONa, (CH₂)CONH-(CH₂)₂-indole, (CH₂)₂CONH-CH(COOH)(CH₂)indole, (CH₂)CONH-(CH₂)₂C₆H₄OH ou (CH₂)₂CONH-CH₂C₆H₄OH,

X représente un atome d'oxygène et

10 Y représente un atome de brome ou de chlore ou un groupe OH, SH, *N*-méthyl-*N*-phénylamino (NPhCH₃), *N*-méthyl-*N*-(4-acylaminophényl)amino ou triazole.

6. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisés en ce qu'ils répondent aux formules aux formules (Ic₁) et (Ic₂)



15

dans lesquelles $n = 1$ à 4 , et $m = 0$ à 2 , de préférence R_2 représente un atome d'hydrogène, $n = 2$ et $m = 0$, ainsi que leur prodrogues, leurs bioprécurseurs et leurs sels d'addition basique ou acide pharmaceutiquement acceptables.

20 7. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisés en ce qu'ils sont choisis dans le groupe constitué par les composés suivants:

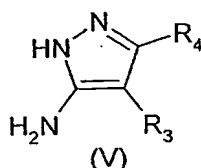
4-[(Hydroxy)[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)méthyl]benzoate de méthyle (Ib1)

- 8-(1-Hydroxypropyl)-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib2)
- 8-[(Hydroxy)(phényl)méthyl]-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo [1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib3)
- 5 8-Benzyl-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib4)
- 3-[4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]acrylate d'éthyle (Ib5)
- 3-[4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionate d'éthyle (Ib6)
- 10 Acide 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionique (Ib7)
- 4-[[1-Oxo-3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propyl]amino]benzoate de méthyle (Ib8)
- 8-Benzoyl-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib9)
- 15 2-Méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine-6-carboxylate d'éthyle (Ib10)
- 2-Méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-8-phénylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib11)
- 20 2-Méthyl-4-(*N*-méthylamino)-8-(prop-1-ynyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib12)
- 2-Méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-8-(β-D-*glycéro*-pentofuran-3'-ulos-1'-yl)pyrazolo [1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib13)
- 2-Méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib14)
- 2-Méthyl-4-[4-(*N,N*-diméthylaminophényl)]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib15)
- 25 8-Benzyl-2-méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one (Ia1).
- Acide 3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propionique (Ia2)
- 3-[4-Oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]acrylate d'éthyle Ia3 (Ia3)
- 4-[(Hydroxy)[4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]méthyl]benzoate de sodium (Ia4)
- 30 4-[[1-(Oxo)-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propyl]amino]benzoate de sodium (Ia5)

- 8-Benzoyl-2-méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one (Ia6)
4-[2-(4-Oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)éthylsulfonylamino]benzoate de sodium.
4-[1-Oxo-3-(2-amino-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propylamino]benzoate
5 de sodium.
4-[1-Oxo-3-(2-*n*-propyl-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propylamino]benzoate de sodium.
4-[1-Oxo-3-(2-trifluorométhyl-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propylamino]benzoate de sodium.
10 *N*-[2-(Indol-3-yl)éthyl]-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propanamide.
N-[2-(Indol-3-yl)éthyl]-3-(2-amino-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propanamide.
N-[1-(Carboxyl)-2-(indol-3-yl)éthyl]-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propanamide.
15 *N*-[2-(4-Hydroxyphényl)éthyl]-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propanamide.
N-[2-(4-Hydroxyphényl)éthyl]-3-(2-amino-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propanamide.
N-[2-(4-Hydroxyphényl)éthyl]-3-(2-trifluorométhyl-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-
20 triazin-8-yl)propanamide.
N-[1-(Carboxyl)-2-(4-hydroxyphényl)éthyl]-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propanamide.
8. Utilisation des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 en
25 tant que médicament destiné à traiter ou prévenir des pathologies impliquant une dégénérescence neuronale.
9. Composition pharmaceutique comprenant au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, associée à un véhicule ou à un excipient
30 acceptable sur le plan pharmaceutique.

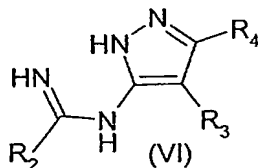
10. Procédé de préparation d'un composé de formules (Ia) ou (Ib) selon la revendication 3, dans lesquels $R_1=H$, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes:

a) réaction d'un composé de formule générale (V)



5

dans laquelle R_3 et R_4 sont tels que définis dans la revendication 3, avec un composé un groupe de formule $R_2C(GP)=NH$ dans laquelle R_2 est tel que défini dans la revendication 3 et GP représente un groupe partant, pour obtenir un composé de formule (VI)

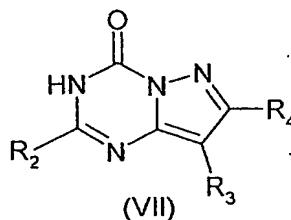


10

b) réaction du composé de formule (VI) avec un diélectrophile pour obtenir un composé de formule (Ia) ou (Ib).

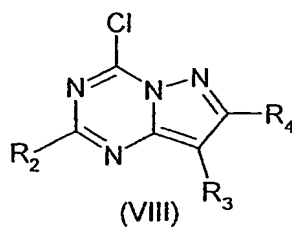
11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que lors de l'étape a), on fait réagir le composé de formule (V) avec un imidate de formule $R_2(OMe)=NH.HCl$ et lors de l'étape b), on fait réagir le composé obtenu en a) avec un carbonate d'éthyle pour obtenir un composé de formule (VII)

15



20

que l'on peut éventuellement faire réagir avec de l'oxychlorure de phosphore et une amine tertiaire pour obtenir un composé de formule (VIII)



que l'on peut, si on le souhaite, faire réagir avec une amine de formule HNR_xR_y pour obtenir un composé de formule (Ib) dans lequel $\text{Y}=\text{NR}_x\text{R}_y$.

- 5 12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que lorsque Y représente un groupe *N*-méthyl-*N*-phénylamino, alors on traite le composé (Ib) par un hydroxyde pour obtenir un composé de formule (Ib) dans lequel $\text{Y}=\text{OH}$ ou par une amine de formule HNR_xR_y pour obtenir un composé (Ib) dans lequel $\text{Y}=\text{NR}_x\text{R}_y$.

1er dépôt

1/1



A

B

Grossissement : A et B x 250.

Figure 1



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

reçue le 20/08/02

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 11235


DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° .1./1..

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 17 / 270501

Vos références pour ce dossier (facultatif)		239943 D20473 CMG	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0209519	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
NOUVELLES PYRAZOLO[1,5-a]-1,3,5-TRIAZINES SUBSTITUEES ET LEURS ANALOGUES, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT, UTILISATION A TITRE DE MEDICAMENT ET PROCEDES POUR LEUR PREPARATION			
LE(S) DEMANDEUR(S) :			
GREENPHARMA : Biopole Clermont Limagne, 63360 SAINT BEAUZIRE - FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :			
<input checked="" type="checkbox"/> 1		Nom	BERNARD Philippe
		Prénoms	
Adresse	Rue	16 Rue des Lilas	
	Code postal et ville	18800 FARGES-EN-SEPTAINE FRANCE	
		Société d'appartenance (facultatif)	
<input checked="" type="checkbox"/> 2		Nom	RABOISSON Pierre
		Prénoms	
Adresse	Rue	26 Rue de la Chênaie	
	Code postal et ville	67201 ECKBOLSHEIM FRANCE	
		Société d'appartenance (facultatif)	
<input checked="" type="checkbox"/> 3		Nom	
		Prénoms	
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
		Société d'appartenance (facultatif)	
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)			
 321163			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.